



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 112021014940-6 A2



(22) Data do Depósito: 30/01/2020

(43) Data da Publicação Nacional: 28/09/2021

(54) **Título:** OLIGONUCLEOTÍDEO, COMPOSIÇÃO DE OLIGONUCLEOTÍDEO QUIRALMENTE CONTROLADA, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E MÉTODO DE TRATAMENTO, PREVENÇÃO, ATRASO DE INÍCIO E/OU DIMINUIÇÃO DA GRAVIDADE DE PELO MENOS UM SINTOMA DE DOENÇA DE HUNTINGTON

(51) **Int. Cl.:** A61K 9/08; A61K 31/7088; A61K 31/7105; A61K 31/711; A61K 31/712; (...).

(30) **Prioridade Unionista:** 01/02/2019 US 62/800,409; 06/10/2019 US 62/911,335.

(71) **Depositante(es):** WAVE LIFE SCIENCES LTD..

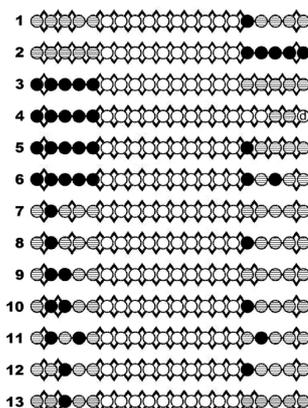
(72) **Inventor(es):** JEFFREY MATTHEW BROWN; SHAUNNA SYU-MEI BERKOVITCH; NAOKI IWAMOTO; CHANDRA VARGESE; KIDIST M. AKLILU; MARIA DAVID FRANK-KAMENETSKY; DUNCAN PARLEY BROWN.

(86) **Pedido PCT:** PCT US2020015971 de 30/01/2020

(87) **Publicação PCT:** WO 2020/160336 de 06/08/2020

(85) **Data da Fase Nacional:** 29/07/2021

(57) **Resumo:** OLIGONUCLEOTÍDEO, COMPOSIÇÃO DE OLIGONUCLEOTÍDEO QUIRALMENTE CONTROLADA, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E MÉTODO DE TRATAMENTO, PREVENÇÃO, ATRASO DE INÍCIO E/OU DIMINUIÇÃO DA GRAVIDADE DE PELO MENOS UM SINTOMA DE DOENÇA DE HUNTINGTON. Entre outras coisas, a presente revelação fornece oligonucleotídeos, composições e métodos para prevenir e/ou tratar várias afecções, distúrbios ou doenças. Em algumas modalidades, os oligonucleotídeos fornecidos compreendem modificações de nucleobase, modificações de açúcar, modificações de ligação internucleotídica e/ou modelos das mesmas, e têm propriedades, atividades e/ou seletividades melhoradas. Em algumas modalidades, a presente revelação fornece oligonucleotídeos, composições e métodos para afecções, distúrbios ou doenças relacionadas a HTT, como doença de Huntington.



OLIGONUCLEOTÍDEO, COMPOSIÇÃO DE OLIGONUCLEOTÍDEO QUIRALMENTE CONTROLADA, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E MÉTODO DE TRATAMENTO, PREVENÇÃO, ATRASO DE INÍCIO E/OU DIMINUIÇÃO DA GRAVIDADE DE PELO MENOS UM SINTOMA DE DOENÇA DE HUNTINGTON

REFERÊNCIA CRUZADA A PEDIDOS RELACIONADOS

[001] Este pedido reivindica prioridade aos Pedidos Provisórios nº U.S. 62/800.409, depositado em 01 de fevereiro de 2019 e nº U.S. 62/911.335, depositado em 06 de outubro de 2019, cuja totalidade está incorporada no presente documento a título de referência.

ANTECEDENTES

[002] Oligonucleotídeos que alvejam um gene particular são úteis em várias aplicações, por exemplo, aplicações terapêuticas, diagnósticas e/ou de pesquisa, que incluem, porém sem limitação, o tratamento de vários distúrbios relacionados ao gene-alvo.

BREVE DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

[003] Em algumas modalidades, a presente revelação fornece oligonucleotídeos e composições dos mesmos que melhoraram significativamente propriedades e/ou atividades. Entre outras coisas, a presente revelação fornece tecnologias para projetar, fabricar e utilizar tais oligonucleotídeos e composições. Particularmente, em algumas modalidades, a presente revelação fornece modelos úteis de ligações internucleotídicas [por exemplo, tipos, modificações e/ou configuração (R_p ou S_p) de fósforo de ligação quiral, etc.] e/ou modelos de modificações de açúcar (por exemplo, tipos, modelos, etc.), que, quando combinados com um ou mais outros elementos estruturais descritos no presente documento, por exemplo, sequência de base (ou porção da mesma),

modificações de nucleobase (e modelos das mesmas), modificações de ligação internucleotídica (e modelos das mesmas), porções químicas adicionais, etc., podem fornecer oligonucleotídeos e composições com altas atividades e/ou propriedades desejadas, que incluem, porém, sem limitação *knockdown* de alelo específico de alelo mutante de um gene de HTT (Huntingtina), em que o alelo mutante está no mesmo cromossomo que (na fase com) uma região de repetição de CAG expandida associada à Doença de Huntington.

[004] Em algumas modalidades, um ácido nucleico de HTT-alvo é um mutante que compreende tanto uma posição de diferenciação quanto uma mutação, tal como uma região de repetição de CAG expandida (por exemplo, maior que cerca de 36 CAG), que é associada à Doença de Huntington. Em algumas modalidades, um ácido nucleico de HTT-não alvo ou de referência é tipo selvagem e compreende uma variante diferente de uma posição de diferenciação e carece de uma região de repetição de CAG expandida (por exemplo, a região de repetição de CAG é menor que cerca de 35 CAG e não está associada à Doença de Huntington. Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT (um oligonucleotídeo que alveja um ácido nucleico de HTT-alvo de HTT) tem capacidade para diferenciar o ácido nucleico de HTT-alvo e o ácido nucleico de HTT de referência, e tem capacidade para mediar *knockdown* de alelo específico do ácido nucleico de HTT-alvo. Em algumas modalidades, uma posição de diferenciação é um sítio de polimorfismo de nucleotídeo único (SNP), mutação pontual, etc. Em algumas modalidades, uma sequência de ácido nucleico de HTT-alvo e uma sequência de ácido nucleico de HTT de referência compreendem uma base diferente em um sítio de SNP. Em algumas modalidades, um sítio

em um ácido nucleico de HTT-alvo é completamente complementar a um sítio em um oligonucleotídeo da presente revelação, enquanto o sítio correspondente em um ácido nucleico de HTT de referência não. Por exemplo, em algumas modalidades, uma sequência de ácido nucleico de HTT-alvo compreende rs362273 e é A nessa posição de SNP, e seu alelo compreende repetições de CAG expandidas (por exemplo, 36 ou mais) e está associado à doença de Huntington; uma sequência de ácido nucleico de HTT de referência compreende rs362273 e é G nessa posição de SNP, e seu alelo compreende menos repetições de CAG (por exemplo, 35 ou menos) e é menos ou não está associado à Huntington doença. Em algumas modalidades, sequências de oligonucleotídeos fornecidos, por exemplo, GUUGATCTGTAGCAGCAGCT, são complementares a uma sequência de ácido nucleico de HTT-alvo em um sítio particular, por exemplo, um sítio de SNP (por exemplo, para GUUGATCTGTAG CAGCAGCT, T é complementar a A na posição rs362273 de SNP).

[005] Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT tem uma sequência de base que não é diferente em um ácido nucleico de HTT mutante-alvo e um ácido nucleico de HTT de tipo selvagem. Em algumas modalidades, tal oligonucleotídeo tem capacidade para realizar *knockdown* do nível, expressão e/ou atividade de HTT tanto mutante quanto de tipo selvagem; e o oligonucleotídeo pode ser projetado como um oligonucleotídeo pan-específico ou oligonucleotídeo de alelo não específico.

[006] Em algumas modalidades, oligonucleotídeos e composições fornecidos são úteis para prevenir e/ou tratar várias afecções, distúrbios ou doenças, particularmente afecções, distúrbios ou doenças relacionadas à HTT, inclusive

Doença de Huntington. Em algumas modalidades, oligonucleotídeos e composições fornecidos reduzem seletivamente os níveis de transcritos de HTT e/ou produtos codificados pelos mesmos que são associados à Doença de Huntington. Em algumas modalidades, oligonucleotídeos e composições fornecidos reduzem seletivamente os níveis de transcritos de HTT que compreendem repetições de CAG expandidas (por exemplo, 36 ou mais) e/ou produtos codificados pelas mesmas.

[007] Entre outras coisas, a presente revelação engloba o reconhecimento de que o controle de elementos estruturais de oligonucleotídeos de HTT pode ter um impacto significativo sobre propriedades e/ou atividades de oligonucleotídeo, inclusive *knockdown* (por exemplo, uma diminuição na atividade, expressão e/ou nível) de um gene-alvo HTT (ou um produto do mesmo). Em algumas modalidades, Doença de Huntington está associada à presença de um alelo de HTT mutante que compreende uma expansão de CAG (por exemplo, um aumento no comprimento da região que compreende múltiplas repetições de CAG). Em algumas modalidades, *knockdown* é de alelo específico (em que o alelo mutante de HTT submetido, preferencialmente, a *knockdown* em relação ao tipo selvagem). Em algumas modalidades, o *knockdown* é pan-específico (em que ambos os alelos mutante e de tipo selvagem de HTT são submetidos, significativamente, a *knockdown*). Em algumas modalidades, *knockdown* de um gene-alvo HTT é mediado por RNase H e/ou impedimento estérico que afeta tradução. Em algumas modalidades, *knockdown* de um gene-alvo HTT é mediado por um mecanismo que envolve interferência de RNA. Em algumas modalidades, elementos estruturais controlados de

oligonucleotídeos de HTT incluem, porém, sem limitação: sequência de base, modificações químicas (por exemplo, modificações de um açúcar, base e/ou ligação internucleotídica) ou modelos das mesmas, alterações em estereoquímica (por exemplo, estereoquímica de uma ligação internucleotídica quirál de cadeia principal) ou modelos das mesmas, estrutura de uma primeira ou segunda asa ou núcleo, e/ou conjugação com uma porção química (por exemplo, uma porção química de carboidrato, uma porção química de alvejamento, etc.). Particularmente, em algumas modalidades, a presente revelação demonstra que o controle de estereoquímica de centros quirais de cadeia principal (estereoquímica de fósforo de ligação), opcionalmente com o controle de outros aspectos do projeto de oligonucleotídeo e/ou incorporação de carboidrato porções químicas, pode aumentar bastante as propriedades e/ou atividades de oligonucleotídeos de HTT.

[008] Em algumas modalidades, a presente revelação pertence a qualquer oligonucleotídeo de HTT que opera através de qualquer mecanismo, e que compreende qualquer sequência, estrutura ou formato (ou porção do mesmo) descrito no presente documento, em que o oligonucleotídeo compreende pelo menos uma modificação de ocorrência não natural de uma base, açúcar ou ligação internucleotídica.

[009] Em algumas modalidades, a presente revelação fornece uma composição de oligonucleotídeo que compreende uma pluralidade de oligonucleotídeos, em que os oligonucleotídeos compreendem pelo menos uma ligação internucleotídica quiralmente controlada [uma ligação internucleotídica cujo fósforo de ligação está na configuração de R_p ou S_p ou é enriquecido para a mesma (por exemplo, 80-

100%, 85%-100%, 90%-100%, 95%-100%, ou 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou mais dentre todos os oligonucleotídeos da mesma constituição na composição compartilham a mesma estereoquímica no fósforo de ligação), porém, não uma mistura aleatória de Rp e Sp, tal ligação internucleotídica também uma "ligação internucleotídica estereodefinida"], por exemplo, uma ligação de fosforotioato cujo fósforo de ligação é Rp ou Sp. Em algumas modalidades, o número de ligações internucleotídicas quiralmemente controladas é 1-100, 1-50, 1-40, 1-35, 1-30, 1-25, 1-20, 5-100, 5-50, 5-40, 5-35, 5-30, 5-25, 5-20, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, ou 25. Em algumas modalidades, pelo menos 1 ligação internucleotídica é ligação internucleotídica quiralmemente controlada e é Sp, e/ou pelo menos 1 ligação internucleotídica é ligação internucleotídica quiralmemente controlada e é Rp. Em algumas modalidades, modelo de centros quirais de cadeia principal de um oligonucleotídeo ou uma porção do mesmo (por exemplo, um núcleo) é ou compreende $Rp(Sp)_2$. Em algumas modalidades, modelo de centros quirais de cadeia principal de um oligonucleotídeo ou uma porção do mesmo (por exemplo, um núcleo) é ou compreende $(Np)t[(Rp)n(Sp)m]y$, em que cada um dentre t, n, m e y é, independentemente, conforme descrito no presente documento.

[010] Em algumas modalidades, a presente revelação demonstra que oligonucleotídeos que compreendem uma ligação internucleotídica quiralmemente controlada Rp em uma posição -1, +1 ou +3 em relação a uma posição de diferenciação (uma posição cuja base ou cuja base complementar pode se diferenciar de um ácido nucleico de HTT mutante-alvo e um ácido nucleico de HTT de tipo selvagem de referência) podem fornecer

altas atividades e/ou seletividades e, em algumas modalidades, podem ser particularmente úteis para reduzir níveis de transcritos associados à doença e/ou produtos codificados pelos mesmos. A menos que seja especificado de outra forma, para o posicionamento de ligação internucleotídica R_p , "-" conta a partir do nucleosídeo em uma posição de diferenciação em direção à extremidade 5' de um oligonucleotídeo, em que a ligação internucleotídica na posição -1 é a ligação internucleotídica ligada ao carbono 5' do nucleosídeo na posição de diferenciação, e "+" conta a partir do nucleosídeo em uma posição de diferenciação em direção à extremidade 3' de um oligonucleotídeo, em que a ligação internucleotídica na posição +1 é a ligação internucleotídica ligada ao carbono 3' do nucleosídeo na posição de diferenciação. Em algumas modalidades, R_p na posição -1 forneceu atividade e seletividade aumentadas. Em algumas modalidades, R_p na posição +1 forneceu atividade e seletividade aumentadas. Em algumas modalidades, R_p na posição +3 forneceu atividade aumentada. Por exemplo, conforme mostrado no presente documento, oligonucleotídeos de HTT WV-12281 (um fosforotioato na configuração R_p na posição -1 em relação à posição de SNP), WV-12282 (+1), e WV-12284 (+3) podem fornecer alta seletividade quando utilizados em *knockdown* de alelo específico do alelo mutante.

[011] Em algumas modalidades, a presente revelação pertence a uma composição de oligonucleotídeo de HTT em que os oligonucleotídeos de HTT compreendem pelo menos uma ligação internucleotídica quiral que não é quiralmente controlada.

[012] Em algumas modalidades, oligonucleotídeos compreendem uma ou mais (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8,

9 ou 10) ligações internucleotídicas não carregadas negativamente. Em algumas modalidades, oligonucleotídeos compreendem uma ou mais ligações internucleotídicas neutras. Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT compreende uma ligação internucleotídica não carregada negativamente ou neutra. Em algumas modalidades, a presente revelação fornece um oligonucleotídeo, em que a sequência de base do oligonucleotídeo compreende pelo menos 10 bases contíguas de uma sequência de base que é idêntica ou complementar a uma sequência de base de um gene HTT ou um transcrito do mesmo, em que o oligonucleotídeo compreende pelo menos uma ligação internucleotídica não carregada negativamente, e em que o oligonucleotídeo tem capacidade para diminuir o nível, expressão e/ou atividade de um gene-alvo HTT ou um produto de gene do mesmo.

[013] Em algumas modalidades, a presente revelação engloba o reconhecimento de que várias porções químicas adicionais opcionais, tais como porções químicas de carboidrato, porções químicas de alvejamento, etc., quando incorporadas em oligonucleotídeos, podem melhorar uma ou mais propriedades e/ou atividades.

[014] Em algumas modalidades, uma porção química adicional é selecionada dentre: Porções químicas de GalNAc, glicose, GluNAc (N-acetil-amina-glucosamina) e anisamida, e derivados das mesmas, ou qualquer porção química adicional descrita no presente documento e/ou conhecida na técnica. Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo pode compreender duas ou mais porções químicas adicionais, em que as porções químicas adicionais são idênticas ou não idênticas, ou são da mesma categoria (por exemplo, porção química de carboidrato, porção

química de açúcar, porção química de alveamento, etc.) ou não são da mesma categoria. Em algumas modalidades, certas porções químicas adicionais facilitam a entrega de oligonucleotídeos em células, tecidos e/ou órgãos desejados; e/ou facilitam a internalização de oligonucleotídeos; e/ou aumentam a estabilidade de oligonucleotídeo.

[015] Em algumas modalidades, a presente revelação fornece uma composição de oligonucleotídeo quiralmemente controlada que compreende uma pluralidade de oligonucleotídeos que compartilham:

- 1) uma sequência de base comum;
- 2) um padrão comum de ligações de cadeia principal;

e

- 3) um modelo comum de centros quirais de cadeia principal, cuja composição é uma preparação substancialmente pura de um único oligonucleotídeo em que um nível controlado ou não aleatório dos oligonucleotídeos na composição tem a sequência de base comum, o modelo comum de ligações de cadeia principal, e o padrão comum de centros quirais de cadeia principal.

[016] Em algumas modalidades, uma composição de oligonucleotídeo é uma composição de oligonucleotídeo quiralmemente controlada que compreende uma pluralidade de oligonucleotídeos de um tipo de oligonucleotídeo particular, cuja composição é quiralmemente controlada pelo fato de que é enriquecida, em relação a uma preparação substancialmente racêmica de oligonucleotídeos com a mesma sequência de base e modelo de ligações internucleotídicas quirais, para oligonucleotídeos do tipo de oligonucleotídeo particular.

[017] Em algumas modalidades, a presente revelação fornece uma composição de oligonucleotídeo quiralmente controlada que compreende uma pluralidade de oligonucleotídeos que têm capacidade para direcionar *knockdown* de HTT, em que os oligonucleotídeos da pluralidade são de um tipo de oligonucleotídeo particular, cuja composição é quiralmente controlada pelo fato de que é enriquecida, em relação a uma preparação substancialmente racêmica de oligonucleotídeos com a mesma sequência de base, para oligonucleotídeos do tipo de oligonucleotídeo particular.

[018] Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo fornecido compreende um ou mais blocos. Em algumas modalidades, um bloco compreende um ou mais nucleosídeos consecutivos, e/ou nucleotídeos, e/ou açúcares, ou bases, e/ou ligações internucleotídicas que compartilham uma química comum (por exemplo, pelo menos uma modificação comum de açúcar, base ou ligação internucleotídica, ou combinação ou modelo dos mesmos, ou modelo de estereoquímica) que não está presente em um bloco adjacente, ou vice-versa. Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT compreende três ou mais blocos, sendo que os blocos em qualquer extremidade não são idênticos e o oligonucleotídeo é, assim, assimétrico. Em algumas modalidades, um bloco é um flanco ou um núcleo. Em algumas modalidades, um núcleo também denominado um vão.

[019] Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo compreende pelo menos uma asa e pelo menos um núcleo, em que uma asa se difere estruturalmente de um núcleo pelo fato de que uma asa de um oligonucleotídeo compreende uma estrutura [por exemplo, estereoquímica, ou modificação química

em um açúcar, base ou ligação internucleotídica (ou modelo da mesma), etc.] não presente no núcleo, ou vice-versa. Em algumas modalidades, a estrutura de um oligonucleotídeo compreende uma estrutura de asa-núcleo-asa. Em algumas modalidades, a estrutura de um oligonucleotídeo compreende uma estrutura de asa-núcleo, núcleo-asa ou asa-núcleo-asa, em que uma asa se difere em estrutura [por exemplo, estereoquímica, porção química adicional ou modificação química em um açúcar, base ou ligação internucleotídica (ou modelo da mesma)] da outra asa e do núcleo (por exemplo, um oligonucleotídeo assimétrico).

[020] Em algumas modalidades, uma asa compreende uma modificação de açúcar ou um modelo da mesma que está ausente de um núcleo. Em algumas modalidades, uma asa compreende uma modificação de açúcar que está ausente de um núcleo. Em algumas modalidades, um ou mais (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10) açúcares de uma asa são independentemente modificados. Em algumas modalidades, cada açúcar de asa é independentemente modificado. Em algumas modalidades, cada açúcar em uma asa é igual. Em algumas modalidades, pelo menos um açúcar em uma asa é diferente de outro açúcar na asa. Em algumas modalidades, uma ou mais modificações de açúcar e/ou modelos de modificações de açúcar em uma primeira asa de um oligonucleotídeo (por exemplo, uma asa 5') são diferentes de uma ou mais modificações de açúcar e/ou modelos de modificações de açúcar em uma segunda asa do oligonucleotídeo (por exemplo, uma asa 3'). Em algumas modalidades, uma modificação é uma modificação de 2'-OR, em que R é conforme descrito no presente documento. Em algumas modalidades, R é C₁₋₄ alquila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, uma modificação é 2'-OMe. Em algumas

modalidades, uma modificação é um 2'-MOE. Em algumas modalidades, um açúcar modificado é um açúcar de alta afinidade, por exemplo, um açúcar bicíclico (por exemplo, um açúcar de LNA), 2'-MOE, etc. Em algumas modalidades, um açúcar de uma asa 3' é um açúcar de alta afinidade. Em algumas modalidades, uma asa 3' compreende um ou mais açúcares de alta afinidade. Em algumas modalidades, cada açúcar de uma asa 3' é independentemente um açúcar de alta afinidade. Em algumas modalidades, um açúcar de alta afinidade é um açúcar de 2'-MOE. Em algumas modalidades, um açúcar de alta afinidade está ligado a uma ligação internucleotídica não carregada negativamente.

[021] Em algumas modalidades, uma asa compreende uma ou mais ligações internucleotídicas não carregadas negativamente. Em algumas modalidades, uma ligação internucleotídica não negativamente carregada é uma ligação internucleotídica neutra. Em algumas modalidades, cada ligação internucleotídica não carregada negativamente é independentemente uma ligação internucleotídica neutra. Em algumas modalidades, conforme demonstrado no presente documento, oligonucleotídeos que compreendem asas que compreendem uma ou mais ligações internucleotídicas não carregadas negativamente podem entregar altas atividades e/ou seletividades. Em algumas modalidades, para descrição de ligações internucleotídicas e modelos das mesmas (inclusive modelos estereoquímicos), ligações internucleotídicas que ligam um nucleosídeo de asa e um nucleosídeo de núcleo são consideradas parte do núcleo. Em algumas modalidades, uma ligação internucleotídica não carregada negativamente é quiralmente controlada e é *Rp* ou *Sp*.

[022] Em algumas modalidades, um açúcar nuclear é um açúcar de DNA natural que não compreende substituição na posição 2' (dois -H no carbono 2'). Em algumas modalidades, cada açúcar nuclear é um açúcar de DNA natural que não compreende substituição na posição 2' (dois -H no carbono 2').

[023] Em algumas modalidades, uma posição de diferenciação (por exemplo, uma localização de SNP ou outra mutação que diferencia uma sequência-alvo de tipo selvagem de uma sequência mutante ou associada à doença) é a posição 4, 5 ou 6 da extremidade 5' de uma região nuclear. Em algumas modalidades, a 4^a, 5^a ou 6^a nucleobase de uma região nuclear (da extremidade 5' de um núcleo) é característica de uma sequência e diferencia uma sequência de outra sequência (por exemplo, um SNP). Em algumas modalidades, uma posição de diferenciação é a posição 4 da extremidade 5' de uma região nuclear. Em algumas modalidades, uma posição de diferenciação é a posição 5 da extremidade 5' de uma região nuclear. Em algumas modalidades, uma posição de diferenciação é a posição 6 da extremidade 5' de uma região nuclear. Em algumas modalidades, uma posição de diferenciação é a posição 9, 10 ou 11 da extremidade 5' de um oligonucleotídeo. Em algumas modalidades, uma posição de diferenciação é a posição 9 da extremidade 5' de um oligonucleotídeo. Em algumas modalidades, uma posição de diferenciação é a posição 10 da extremidade 5' de um oligonucleotídeo. Em algumas modalidades, uma posição de diferenciação é a posição 11 da extremidade 5' de um oligonucleotídeo.

[024] Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo ou composição de oligonucleotídeo é útil para prevenir ou tratar uma afecção, distúrbio ou doença. Em algumas

modalidades, um oligonucleotídeo de HTT ou composição de oligonucleotídeo de HTT é útil para um método de tratamento de uma afecção, distúrbio ou doença relacionada à HTT, tal como Doença de Huntington, em um indivíduo que necessita do mesmo.

[025] Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo ou composição de oligonucleotídeo é útil para a fabricação de um medicamento para tratamento de uma afecção, distúrbio ou doença, tal como Doença de Huntington, em um indivíduo que necessita do mesmo. Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT ou composição de oligonucleotídeo de HTT é útil para fabricação de um medicamento para tratamento de uma afecção, distúrbio ou doença relacionada à HTT, tal como Doença de Huntington, em um indivíduo que necessita do mesmo.

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

[001] Figuras 1A-1D. As Figuras 1A-1D mostram vários formatos que podem ser usados, inteiros ou em parte, para oligonucleotídeos, por exemplo, oligonucleotídeos de HTT.

DESCRIÇÃO DETALHADA DE DETERMINADAS MODALIDADES

[026] As tecnologias da presente revelação podem ser entendidas mais prontamente com referência à seguinte descrição detalhada de certas modalidades.

Definições

[027] Conforme usado no presente documento, as seguintes definições devem se aplicar a menos que indicado de outro modo. Para os propósitos desta revelação, os elementos químicos são identificados de acordo com a Tabela Periódica dos Elementos, versão CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75^a Ed. Adicionalmente, os princípios gerais da química orgânica são descritos em "Organic Chemistry", Thomas Sorrell,

University Science Books, Sausalito: 1999, e "March's Advanced Organic Chemistry", 5ª Ed., Ed.: Smith, M.B. e March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001.

[028] Conforme usado no presente documento na presente revelação, a menos que esteja claro de outra forma a partir do contexto, (i) pode-se entender que o termo "um" ou "uma" significa "pelo menos um"; (ii) pode-se entender que o termo "ou" significa "e/ou"; (iii) pode-se entender que os termos "que compreende", "compreendem", "que inclui" (seja usado com "sem limitação" ou não) e "incluem" (seja usado com "sem limitação" ou não) englobam componentes ou etapas detalhadas sejam apresentadas por si só ou em conjunto com um ou mais componentes ou etapas adicionais; (iv) pode-se entender que o termo "outro" significa pelo menos um adicional/segundo ou mais; (v) pode-se entender que os termos "cerca de" e "aproximadamente" permitem a variação padrão conforme entendido por aqueles de habilidade comum na técnica; e (vi) quando faixas são fornecidas, pontos finais estão incluídos.

[029] A menos que seja especificado de outra forma, a descrição de oligonucleotídeos e elementos dos mesmos (por exemplo, sequência de base, modificações de açúcar, ligações internucleotídicas, estereoquímica de fósforo de ligação, etc.) é de 5' para 3'. A menos que seja especificado de outra forma, os oligonucleotídeos descritos no presente documento podem ser fornecidos e/ou utilizados em uma forma de sal, particularmente uma forma de sal farmacologicamente aceitável. Como aqueles versados na técnica vão verificar após ler a presente revelação, em algumas modalidades, oligonucleotídeos podem ser fornecidos como sais, por exemplo, sais de sódio. Como aqueles versados na técnica vão verificar,

em algumas modalidades, oligonucleotídeos individuais dentro de uma composição podem ser considerados da mesma constituição e/ou estrutura mesmo que, dentro de tal composição (por exemplo, uma composição líquida), tais oligonucleotídeos particulares possam estar em diferente forma (ou formas) de sal (e possam ser dissolvidos e a cadeia oligonucleotídica possa existir como uma forma aniônica quando, por exemplo, em uma composição líquida) em um momento particular. Por exemplo, aqueles versados na técnica verificarão que, em um dado pH, ligações internucleotídicas individuais ao longo de uma cadeia oligonucleotídica pode estar em uma forma de ácido (H), ou em uma dentre uma pluralidade de formas de sal possíveis (por exemplo, um sal de sódio, ou um sal de um cátion diferente, dependendo de quais íons podem estar presentes na preparação ou composição)), e vão entender que, desde que suas formas de ácido (por exemplo, substituindo-se todos os cátions, se houver, por H) sejam da mesma constituição e/ou estrutura, tais individual oligonucleotídeos podem ser apropriadamente considerados da mesma constituição e/ou estrutura.

[030] *Alifático*: Conforme usado no presente documento, "alifático" significa uma cadeia linear (*isto é*, não ramificada) ou cadeia de hidrocarboneto ramificada, substituída ou não substituída que é completamente saturada ou que contém uma ou mais unidades de insaturação, ou um anel de hidrocarboneto monocíclico, bicíclico ou policíclico substituído ou não substituído que é completamente saturado ou que contém uma ou mais unidades de insaturação (porém, não aromáticas), ou combinações das mesmas. Em algumas modalidades, os grupos alifáticos contêm 1-50 átomos de carbono alifáticos. Em algumas modalidades, os grupos alifáticos

contêm 1 a 20 átomos de carbono alifáticos. Em outras modalidades, os grupos alifáticos contêm 1 a 10 átomos de carbono alifáticos. Em outras modalidades, os grupos alifáticos contêm 1 a 9 átomos de carbono alifáticos. Em outras modalidades, os grupos alifáticos contêm 1 a 8 átomos de carbono alifáticos. Em outras modalidades, os grupos alifáticos contêm 1 a 7 átomos de carbono alifáticos. Em outras modalidades, os grupos alifáticos contêm 1 a 6 átomos de carbono alifáticos. Em ainda outras modalidades, os grupos alifáticos contêm 1 a 5 átomos de carbono alifáticos e, em ainda outras modalidades, os grupos alifáticos contêm 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono alifáticos. Os grupos alifáticos adequados incluem, porém sem limitação, grupos alquila, alquenila, alquenila lineares ou ramificados, substituídos ou não substituídos e híbridos dos mesmos, tal como (cicloalquil)alquila, (cicloalquenil)alquila ou (cicloalquil)alquenila.

[031] *Alquenila*: Conforme usado no presente documento, o termo "alquenila" se refere a um grupo alifático, conforme definido no presente documento, tendo uma ou mais ligações duplas.

[032] *Alquila*: Conforme usado no presente documento, ao termo "alquila" é dado seu significado comum na técnica e pode incluir grupos alifáticos saturados, incluindo grupos alquila de cadeia linear, grupos alquila de cadeia ramificada, grupos cicloalquila (alícíclicos), grupos cicloalquila substituídos com alquila e grupos alquila substituídos com cicloalquila. Em algumas modalidades, uma alquila tem 1 a 100 átomos de carbono. Em certas modalidades, uma alquila de cadeia linear ou cadeia ramificada tem cerca de

1-20 átomos de carbono em sua cadeia principal (*por exemplo*, C₁-C₂₀ para cadeia linear, C₂-C₂₀ para cadeia ramificada), e alternativamente, cerca de 1-10. Em algumas modalidades, os anéis cicloalquila têm de cerca de 3 a 10 átomos de carbono em sua estrutura de anel, em que tais anéis são monocíclicos, bicíclicos ou policíclicos, e alternativamente cerca de 5, 6 ou 7 carbonos na estrutura de anel. Em algumas modalidades, um grupo alquila pode ser um grupo alquila inferior, em que um grupo alquila inferior compreende 1-4 átomos de carbono (*por exemplo*, C₁-C₄ para alquilas inferiores de cadeia linear).

[033] *Alquinila*: Conforme usado no presente documento, o termo "alquinila" se refere a um grupo alifático, conforme definido no presente documento, tendo uma ou mais ligações triplas.

[034] *Análogo*: O termo "análogo" inclui qualquer porção química que difere estruturalmente de uma porção química de referência ou classe de porções químicas, porém que tem capacidade para realizar pelo menos uma função de tal porção química de referência ou classe de porções químicas. Como exemplos não limitantes, um análogo de nucleotídeo difere estruturalmente de um nucleotídeo, porém realiza pelo menos uma função de um nucleotídeo; um análogo de nucleobase difere estruturalmente de uma nucleobase, porém realiza pelo menos uma função de uma nucleobase; etc.

[035] *Animal*: Conforme usado no presente documento, o termo "animal" se refere qualquer membro do reino animal. Em algumas modalidades, "animal" se refere a seres humanos, em qualquer estágio de desenvolvimento. Em algumas modalidades, "animal" se refere a animais não humanos, em qualquer estágio de desenvolvimento. Em certas modalidades, o

animal não humano é um mamífero (*por exemplo*, um roedor, um camundongo, um rato, um coelho, um macaco, um cão, um gato, uma ovelha, gado, um primata e/ou um porco). Em algumas modalidades, os animais incluem, porém sem limitação, mamíferos, pássaros, répteis, anfíbios, peixes e/ou vermes. Em algumas modalidades, um animal pode ser um animal transgênico, um animal geneticamente modificado e/ou um clone.

[036] *Antissenso*: O termo "antissenso", conforme usado no presente documento, se refere a uma característica de um oligonucleotídeo ou outro ácido nucleico que tem uma sequência de base complementar ou substancialmente complementar a um ácido nucleico de HTT-alvo ao qual tem capacidade de se hibridizar. Em algumas modalidades, um ácido nucleico de HTT-alvo é um mRNA de gene-alvo. Em algumas modalidades, hibridização é necessária ou resulta em uma atividade, por exemplo, uma diminuição no nível, expressão ou atividade do ácido nucleico de HTT-alvo ou um produto de gene do mesmo. O termo "oligonucleotídeo antissenso", conforme usado no presente documento, se refere a um oligonucleotídeo complementar a um ácido nucleico de HTT-alvo. Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo antissenso tem capacidade para direcionar uma diminuição no nível, expressão ou atividade de um ácido nucleico de HTT-alvo ou um produto do mesmo. Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo antissenso tem capacidade para direcionar uma diminuição no nível, expressão ou atividade do ácido nucleico de HTT-alvo ou um produto do mesmo, através de um mecanismo que envolve RNaseH, impedimento estérico e/ou interferência de RNA.

[037] *Arila*: O termo "arila", conforme usado no presente documento, usado sozinho ou como parte de uma porção

química maior como em "aralquila", "aralcóxi" ou "ariloxialquila", se refere a sistemas de anéis monocíclicos, bicíclicos ou policíclicos que têm um total de cinco a trinta membros de anel, em que pelo menos um anel no sistema é aromático. Em algumas modalidades, um grupo arila é um sistema de anel monocíclico, bicíclico ou policíclico tendo um total de cinco a quatorze membros de anel, em que pelo menos um anel no sistema é aromático, e em que cada anel no sistema contém 3 a 7 membros de anel. Em algumas modalidades, um grupo arila é um grupo biarila. O termo "arila" pode ser usado de forma intercambiável com o termo "anel arila". Em certas modalidades da presente revelação, "arila" se refere um sistema de anel aromático que inclui, porém, sem limitação, fenila, bifenila, naftila, binaftila, antracila e similares, que podem conter um ou mais substituintes. Também incluído no escopo do termo "arila", conforme usado no presente documento, encontra-se um grupo no qual um anel aromático é fusionado a um ou mais anéis não aromáticos, tais como indanila, ftalimidila, naftimidila, fenantridinila ou tetra-hidronaftila e similares.

[038] *Controle quiral*: Conforme usado no presente documento, "controle quiral" se refere ao controle da designação estereoquímica do fósforo de ligação quiral em uma ligação internucleotídica quiral dentro de um oligonucleotídeo. Conforme usado no presente documento, uma ligação internucleotídica quiral é uma ligação internucleotídica cujo fósforo de ligação é quiral. Em algumas modalidades, um controle é obtido através de um elemento quiral que está ausente das porções químicas de açúcar e base de um oligonucleotídeo, por exemplo, em algumas modalidades, um controle é obtido através do uso de um ou mais auxiliares

quirais durante a preparação de oligonucleotídeo, conforme descrito na presente revelação, cujos auxiliares quirais frequentemente fazem parte das fosforamiditas quirais usadas durante a preparação de oligonucleotídeo. Em contraste com o controle quiral, uma pessoa de habilidade comum na técnica observa que a síntese de oligonucleotídeo convencional que não usa auxiliares quirais não pode controlar a estereoquímica em uma ligação internucleotídica quiral se tal síntese de oligonucleotídeo convencional for usada para formar a ligação internucleotídica quiral. Em algumas modalidades, a designação estereoquímica de cada fósforo de ligação quiral em cada ligação internucleotídica quiral dentro de um oligonucleotídeo é controlada.

[039] *Composição de oligonucleotídeo quiralmente controlada:* Os termos "composição de oligonucleotídeo quiralmente controlada", "composição de ácido nucleico quiralmente controlada", e semelhantes, conforme usado no presente documento, se refere a uma composição que compreende uma pluralidade de oligonucleotídeos (ou ácidos nucleicos) que compartilham 1) uma sequência de base comum, 2) um modelo comum de ligações de cadeia principal e 3) um modelo comum de modificações de fósforo de cadeia principal, em que a pluralidade de oligonucleotídeos (ou ácidos nucleicos) compartilham a mesma estereoquímica de fósforo de ligação em uma ou mais ligações internucleotídicas quirais (ligações internucleotídicas quiralmente controladas ou estereodefinidas, cujo fósforo de ligação quiral é R_p ou S_p na composição ("estereodefinida"), não uma mistura de R_p e S_p aleatória como ligações internucleotídicas não quiralmente controladas). O nível da pluralidade de oligonucleotídeos (ou

ácidos nucleicos) em uma composição de oligonucleotídeo quiralmente controlada é predeterminada/controlada (por exemplo, através de preparação de oligonucleotídeo quiralmente controlada para formar de maneira estereosseletiva uma ou mais ligações internucleotídicas quirais). Em algumas modalidades, cerca de 1%-100%, (por exemplo, cerca de 5%-100%, 10%-100%, 20%-100%, 30%-100%, 40%-100%, 50%-100%, 60%-100%, 70%-100%, 80%-100%, 90-100%, 95-100%, 50%-90%, ou cerca de 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, ou 100%, ou pelo menos 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, ou 99%) de todos os oligonucleotídeos em uma composição de oligonucleotídeo quiralmente controlada são oligonucleotídeos da pluralidade. Em algumas modalidades, cerca de 1%-100%, (por exemplo, cerca de 5%-100%, 10%-100%, 20%-100%, 30%-100%, 40%-100%, 50%-100%, 60%-100%, 70%-100%, 80-100%, 90-100%, 95-100%, 50%-90%, ou cerca de 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, ou 100%, ou pelo menos 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, ou 99%) de todos os oligonucleotídeos em uma composição de oligonucleotídeo quiralmente controlada que compartilham a sequência de base comum, o modelo comum de ligações de cadeia principal e o modelo comum de modificações de fósforo de cadeia principal são oligonucleotídeos da pluralidade. Em algumas modalidades, um nível é de cerca de 1%-100%, (por exemplo, cerca de 5%-100%, 10%-100%, 20%-100%, 30%-100%, 40%-100%, 50%-100%, 60%-100%, 70%-100%, 80-100%, 90-100%, 95-100%, 50%-90%, ou cerca de 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%,

97%, 98%, 99%, ou 100%, ou pelo menos 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, ou 99%) de todos os oligonucleotídeos em uma composição, ou de todos os oligonucleotídeos em uma composição que compartilham uma sequência de base comum (por exemplo, dentre uma pluralidade de oligonucleotídeos ou um tipo de oligonucleotídeo), ou de todos os oligonucleotídeos em uma composição que compartilham uma sequência de base comum, um modelo comum de ligações de cadeia principal, e um modelo comum de modificações de fósforo de cadeia principal, ou de todos os oligonucleotídeos em uma composição que compartilham uma sequência de base comum, um modelo comum de modificações de base, um modelo comum de modificações de açúcar, um modelo comum de tipos de ligação internucleotídica e/ou um modelo comum de modificações de ligação internucleotídica. Em algumas modalidades, a pluralidade de oligonucleotídeos compartilham a mesma estereoquímica em cerca de 1-50 (por exemplo, cerca de 1-10, 1-20, 5-10, 5-20, 10-15, 10-20, 10-25, 10-30, ou cerca de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, ou 20, ou pelo menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, ou 20) ligações internucleotídicas quirais. Em algumas modalidades, a pluralidade de oligonucleotídeos compartilham a mesma estereoquímica em cerca de 1%-100% (por exemplo, cerca de 5%-100%, 10%-100%, 20%-100%, 30%-100%, 40%-100%, 50%-100%, 60%-100%, 70%-100%, 80%-100%, 90%-100%, 95%-100%, 50%-90%, cerca de 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, ou 100%, ou pelo menos 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, ou 99%) das ligações

internucleotídicas quirais. Em algumas modalidades, oligonucleotídeos (ou ácidos nucleicos) de uma pluralidade são da mesma constituição. Em algumas modalidades, o nível dos oligonucleotídeos (ou ácidos nucleicos) da pluralidade é de cerca de 1%-100%, (por exemplo, cerca de 5%-100%, 10%-100%, 20%-100%, 30%-100%, 40%-100%, 50%-100%, 60%-100%, 70%-100%, 80-100%, 90-100%, 95-100%, 50%-90%, ou cerca de 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, ou 100%, ou pelo menos 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, ou 99%) de todos os oligonucleotídeos (ou ácidos nucleicos) em uma composição que compartilham a mesma constituição que os oligonucleotídeos (ou ácidos nucleicos) da pluralidade. Em algumas modalidades, cada ligação internucleotídica quiral é uma ligação internucleotídica controlada quiral, e a composição é uma composição de oligonucleotídeo completamente controlada de modo quiral. Em algumas modalidades, oligonucleotídeos (ou ácidos nucleicos) de uma pluralidade são estruturalmente idênticos. Em algumas modalidades, uma ligação internucleotídica quiralmente controlada tem uma diastereopureza de pelo menos 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 99,5%, tipicamente pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 99,5%. Em algumas modalidades, uma ligação internucleotídica quiralmente controlada tem uma diastereopureza de pelo menos 95%. Em algumas modalidades, uma ligação internucleotídica quiralmente controlada tem uma diastereopureza de pelo menos 96%. Em algumas modalidades, uma ligação internucleotídica quiralmente controlada tem uma diastereopureza de pelo menos 97%. Em algumas modalidades, uma

ligação internucleotídica quiralmemente controlada tem uma diastereopureza de pelo menos 98%. Em algumas modalidades, uma ligação internucleotídica quiralmemente controlada tem uma diastereopureza de pelo menos 99%. Em algumas modalidades, uma porcentagem de um nível é ou é pelo menos $(DS)^{nc}$, em que DS é uma diastereopureza, conforme descrito na presente revelação (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 99,5% ou mais) e nc é o número de ligações internucleotídicas quiralmemente controladas, conforme descrito na presente revelação (por exemplo, 1-50, 1-40, 1-30, 1-25, 1-20, 5-50, 5-40, 5-30, 5-25, 5-20, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 ou mais). Em algumas modalidades, uma porcentagem de um nível é ou é pelo menos $(DS)^{nc}$, em que DS é 95%-100%. Por exemplo, quando DS é 99% e nc é 10, a porcentagem é ou é pelo menos 90% $((99\%)^{10} \approx 0,90 = 90\%)$. Em algumas modalidades, o nível de uma pluralidade de oligonucleotídeos em uma composição é representado como o produto da diastereopureza de cada ligação internucleotídica quiralmemente controlada nos oligonucleotídeos. Em algumas modalidades, diastereopureza de uma ligação internucleotídica que conecta dois nucleosídeos em um oligonucleotídeo (ou ácido nucleico) é representada pela diastereopureza de uma ligação internucleotídica de um dímero que se conecta aos mesmos dois nucleosídeos, em que o dímero é preparado com o uso de condições comparáveis, em alguns casos, condições cíclicas sintéticas idênticas (por exemplo, para a ligação entre Nx e Ny em um oligonucleotídeo ...NxNy...., em que o dímero é NxNy). Em algumas modalidades, nem todas as ligações internucleotídicas quirais são ligações internucleotídicas controladas quirais, e a composição é uma

composição de oligonucleotídeo parcialmente controlada de modo quiral. Em algumas modalidades, uma ligação internucleotídica não quiralmente controlada tem uma diastereopureza menor que cerca de 80%, 75%, 70%, 65%, 60%, 55% ou cerca de 50%, conforme tipicamente observado em composições de oligonucleotídeo estereoaleatórias (por exemplo, conforme verificado por aqueles versados na técnica, a partir da síntese de oligonucleotídeo tradicional, por exemplo, o método de fosforamidita). Em algumas modalidades, oligonucleotídeos (ou ácidos nucleicos) de uma pluralidade são do mesmo tipo. Em algumas modalidades, uma composição de oligonucleotídeo quiralmente controlada compreende níveis não aleatórios ou controlados de tipos de oligonucleotídeo ou ácidos nucleicos individuais. Por exemplo, em algumas modalidades, uma composição de oligonucleotídeo quiralmente controlada compreende um e não mais que um tipo de oligonucleotídeo. Em algumas modalidades, uma composição de oligonucleotídeo quiralmente controlada compreende mais de um tipo de oligonucleotídeo. Em algumas modalidades, uma composição de oligonucleotídeo quiralmente controlada compreende múltiplos tipos de oligonucleotídeo. Em algumas modalidades, uma composição de oligonucleotídeo quiralmente controlada é uma composição de oligonucleotídeos de um tipo de oligonucleotídeo, cuja composição compreende um nível não aleatório ou controlado de uma pluralidade de oligonucleotídeos do tipo de oligonucleotídeo.

[040] *Comparável*: O termo "comparável" é usado no presente documento para descrever dois (ou mais) conjuntos de condições ou circunstâncias que são suficientemente similares entre si para permitir a comparação dos resultados

obtidos ou fenômenos observados. Em algumas modalidades, conjuntos de condições ou circunstâncias comparáveis são caracterizados por uma pluralidade de recursos substancialmente idênticos e um ou um pequeno número de recursos variados. Aqueles de habilidade comum na técnica irão observar que os conjuntos de condições são comparáveis entre si quando caracterizados por um número suficiente e tipo de recursos substancialmente idênticos para garantir uma conclusão razoável de que as diferenças nos resultados obtidos ou fenômenos observados sob os diferentes conjuntos de condições ou circunstâncias são causadas por ou indicativas da variação desses recursos que são variados.

[041] *Cicloalifático*: O termo "cicloalifático", "carbociclo", "carbociclila", "radical carbocíclico" e "anel carbocíclico", são usados de forma intercambiável, e conforme usado no presente documento, se referem a sistemas de anéis monocíclicos, bicíclicos ou policíclicos alifáticos cíclicos, porém não aromáticos saturados ou parcialmente insaturados, conforme descrito no presente documento, tendo, a menos que especificado de outro modo, de 3 a 30 membros de anel. Os grupos cicloalifáticos incluem, sem limitação, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclopentenila, ciclo-hexila, ciclo-hexenila, ciclo-heptila, ciclo-heptenila, ciclo-octila, ciclo-octenila, norbornila, adamantila e ciclo-octadienila. Em algumas modalidades, um grupo cicloalifático tem 3 a 6 carbonos. Em algumas modalidades, um grupo cicloalifático é saturado e é cicloalquila. O termo "cicloalifático" também pode incluir anéis alifáticos que são fusionados a um ou mais anéis aromáticos ou não aromáticos, tal como deca-hidronaftila ou tetra-hidronaftila. Em algumas modalidades, um grupo

cicloalifático é bicíclico. Em algumas modalidades, um grupo cicloalifático é tricíclico. Em algumas modalidades, um grupo cicloalifático é policíclico. Em algumas modalidades, "cicloalifático" se refere a C₃-C₆ hidrocarboneto monocíclico, ou C₈-C₁₀ hidrocarboneto bicíclico ou policíclico, que é completamente saturado ou que contém uma ou mais unidades de insaturação, porém que não é aromático, que tem um ponto único de ligação com o resto da molécula, ou um C₉-C₁₆ hidrocarboneto policíclico que é completamente saturado ou que contém uma ou mais unidades de insaturação, porém que não é aromático, que tem um ponto único de ligação com o resto da molécula.

[042] *Gapmer*: conforme usado no presente documento, o termo "gapmer" se refere a um oligonucleotídeo caracterizado pelo fato de que compreende um núcleo flanqueado por uma asa 5' e uma asa 3'. Em algumas modalidades, em um gapmer, pelo menos uma ligação de fósforo internucleotídica do oligonucleotídeo é uma ligação de fosfato natural. Em algumas modalidades, mais de uma ligação de fósforo internucleotídica da fita de oligonucleotídeo é uma ligação de fosfato natural. Em algumas modalidades, um gapmer é um gapmer de modificação de açúcar, em que cada açúcar de asa compreende independentemente uma modificação de açúcar, e nenhum açúcar nuclear compreende uma modificação de açúcar encontrada em um açúcar de asa. Em algumas modalidades, cada açúcar nuclear não compreende nenhuma modificação e não é 2'-substituído (como no DNA natural). Em algumas modalidades, cada açúcar de asa é independentemente um açúcar 2'-modificado. Em algumas modalidades, pelo menos um açúcar de asa é um açúcar bicíclico. Em algumas modalidades, unidades de açúcar em cada asa têm a mesma modificação de açúcar (por exemplo, 2'-OMe (uma asa de

2'-OMe), 2'-MOE (uma asa de 2'-MOE), etc.). Em algumas modalidades, cada açúcar de asa tem a mesma modificação. Núcleo e asa podem ter vários comprimentos. Em algumas modalidades, uma asa tem 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou mais nucleosídeos (em diversas modalidades, 3, 4, 5 ou 6 ou mais) de comprimento, e um núcleo tem 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 ou mais nucleosídeos (em diversas modalidades, 8, 9, 10, 11, 12 ou mais) de comprimento. Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo compreende ou consiste em uma estrutura de asa-núcleo-asa de 2-9-6, 3-9-3, 3-9-4, 3-9-5, 4-7-4, 4-9-4, 4-9-5, 4-10-5, 4-11-4, 4-11-5, 5-7-5, 5-8-6, 5-9-3, 5-9-5, 5-10-4, 5-10-5, 6-7-6, 6-8-5, ou 6-9-2. Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo é um gapmer.

[043] *Heteroalifático*: O termo "heteroalifático", conforme usado no presente documento, recebe seu significado comum na técnica e se refere aos grupos alifáticos, conforme descrito no presente documento, em que um ou mais átomos de carbono são independentemente substituídos por um ou mais heteroátomos (*por exemplo*, oxigênio, nitrogênio, enxofre, silício, fósforo e semelhantes). Em algumas modalidades, uma ou mais unidades selecionadas dentre C, CH, CH₂, e CH₃ são independentemente substituídas por um ou mais heteroátomos (inclusive formas oxidadas e/ou substituídas dos mesmos). Em algumas modalidades, um grupo heteroalifático é heteroalquila. Em algumas modalidades, um grupo heteroalifático é heteroalquenila.

[044] *Heteroalquila*: O termo "heteroalquila", conforme usado no presente documento, recebe seu significado comum na técnica e se refere aos grupos alquila, conforme descrito no presente documento, em que um ou mais átomos de

carbono são independentemente substituídos por um ou mais heteroátomos (*por exemplo*, oxigênio, nitrogênio, enxofre, silício, fósforo e semelhantes). Exemplos de grupos heteroalquila incluem, porém, sem limitação, alcóxi, poli(etilenoglicol)-, amino alquila-substituída, tetra-hidrofuranila, piperidinila, morfolinila, etc.

[045] *Heteroarila*: Os termos "heteroarila" e "heteroar", conforme usado no presente documento, usados sozinhos ou como parte de uma porção química maior, *por exemplo*, "heteroaralquila", ou "heteroaralcóxi", se referem a sistemas de anel monocíclicos, bicíclicos ou policíclicos tendo um total de cinco a trinta membros de anel, em que pelo menos um anel no sistema é aromático e pelo menos um átomo de anel aromático é um heteroátomo. Em algumas modalidades, um grupo heteroarila é um grupo que tem 5 a 10 átomos de anel (*isto é*, monocíclicos, bicíclicos ou policíclicos), em algumas modalidades 5, 6, 9, ou 10 átomos de anel. Em algumas modalidades, um grupo heteroarila tem 6, 10, ou 14 π elétrons compartilhados em uma matriz cíclica; e que tem, além dos átomos de carbono, de um a cinco heteroátomos. Os grupos heteroarila incluem, sem limitação, tienila, furanila, pirrolila, imidazolila, pirazolila, triazolila, tetrazolila, oxazolila, isoxazolila, oxadiazolila, tiazolila, isotiazolila, tiadiazolila, piridila, piridazinila, pirimidinila, pirazinila, indolizinila, purinila, naftiridinila e pteridinila. Em algumas modalidades, uma heteroarila é um grupo heterobiarila, tal como biperidila e similares. Os termos "heteroarila" e "heteroar", conforme usado no presente documento, também incluem grupos em que um anel heteroaromático é fundido a um ou mais anéis arila, cicloalifático ou

heterociclila, em que o radical ou ponto de ligação é no anel heteroaromático. Os exemplos não limitantes incluem indolila, isoindolila, benzotienila, benzofuranila, dibenzofuranila, indazolila, benzimidazolila, benzotiazolila, quinolila, isoquinolila, cinolinila, ftalazinila, quinazolinila, quinoxalinila, 4*H*-quinolizina, carbazolila, acridinila, fenazinila, fenotiazinila, fenoxazinila, tetra-hidroquinolinila, tetra-hidroisoquinolinila, e pirido[2,3-*b*]-1,4-oxazin-3(4*H*)-ona. Um grupo heteroarila pode ser monocíclico, bicíclico ou policíclico. O termo "heteroarila" pode ser usado de forma intercambiável com os termos "anel heteroarila", "grupo heteroarila" ou "heteroaromático", qualquer um dos termos incluem anéis que são opcionalmente substituídos. O termo "heteroaralquila" se refere um grupo alquila substituído por um grupo heteroarila, em que as porções alquila e heteroarila são independentemente opcionalmente substituídas.

[046] *Heteroátomo*: O termo "heteroátomo", conforme usado no presente documento, significa um átomo que não é carbono ou hidrogênio. Em algumas modalidades, um heteroátomo é boro, oxigênio, enxofre, nitrogênio, fósforo ou silício (incluindo qualquer forma oxidada de nitrogênio, enxofre, fósforo ou silício; a forma quaternizada de qualquer nitrogênio básico ou um nitrogênio substituível de um anel heterocíclico (por exemplo, N como em 3,4-di-hidro-2*H*-pirrolila), NH (como em pirrolidinila) ou NR⁺ (como em pirrolidinila N-substituída); etc.); em algumas modalidades, um heteroátomo é oxigênio, enxofre ou nitrogênio.

[047] *Heterociclo*: Conforme usado no presente documento, os termos "heterociclo", "heterociclila", "radical

heterocíclico" e "anel heterocíclico", conforme usado no presente documento, são usados de forma intercambiável e referem a uma porção química de anel monocíclico, bicíclico ou policíclico (*por exemplo*, 3-30 membros) que é saturada ou parcialmente insaturada e tem um ou mais átomos de anel de heteroátomo. Em algumas modalidades, um grupo heterociclila é uma porção química heterocíclica estável monocíclica com 5 a 7 membros ou bicíclica com 7 a 10 membros que é saturada ou parcialmente insaturada, e que tem, além dos átomos de carbono, um ou mais, de preferência um a quatro, heteroátomos, conforme definido acima. Quando usado em referência a um átomo de anel de um heterociclo, o termo "nitrogênio" inclui nitrogênio substituído. Como um exemplo, em um anel saturado ou parcialmente insaturado tendo 0 a 3 heteroátomos selecionados dentre oxigênio, enxofre e nitrogênio, o nitrogênio pode ser N (como em 3,4-di-hidro-2H-pirrolila), NH (como em pirrolidinila) ou ⁺NR (como em pirrolidinila N-substituída). Um anel heterocíclico pode ser ligado ao seu grupo pendente em qualquer heteroátomo ou átomo de carbono que resulte em uma estrutura estável e qualquer um dos átomos de anel pode ser opcionalmente substituído. Exemplos de tais radicais heterocíclicos saturados ou parcialmente insaturados incluem, sem limitação, tetra-hidrofuranila, tetra-hidrotienila, pirrolidinila, piperidinila, pirrolinila, tetra-hidroquinolinila, tetra-hidroisoquinolinila, deca-hidroquinolinila, oxazolidinila, piperazinila, dioxanila, dioxolanila, diazepinila, oxazepinila, tiazepinila, morfolinila e quinuclidinila. Os termos "heterociclo", "heterociclila", "anel heterociclila", "grupo heterocíclico", "porção química heterocíclica" e "radical heterocíclico", são

usados de forma intercambiável no presente documento, e também incluem grupos nos quais um anel heterociclila é fundido a um ou mais anéis arila, heteroarila ou cicloalifáticos, tal como indolinila, 3*H*-indolila, cromanila, fenantridinila ou tetra-hidroquinolinila. Um grupo heterociclila pode ser monocíclico, bicíclico ou policíclico. O termo "heterociclilalquila" se refere a um grupo alquila substituído por uma heterociclila, em que as porções alquila e heterociclila são independentemente opcionalmente substituídas.

[048] *Homologia*: "Homologia" ou "identidade" ou "similaridade" se refere à similaridade de sequência entre duas moléculas de ácido nucleico. Homologia e identidade podem ser, cada uma, determinadas comparando-se uma posição em cada sequência que pode ser alinhada para fins de comparação. Quando uma posição equivalente nas sequências comparadas é ocupada pela mesma base, então, as moléculas são idênticas nessa posição; quando o sítio equivalente ocupado pelo resíduo de ácido nucleico igual ou similar (*por exemplo*, similar em natureza estérica e/ou eletrônica), então, as moléculas podem ser denominadas homólogas (similares) àquela posição. Expressão como uma porcentagem de homologia/similaridade ou identidade se refere a uma função do número de ácidos nucleicos idênticos ou similares em posições compartilhadas pelas sequências comparadas. Em algumas modalidades, uma sequência que é "não relacionada" ou "não homóloga" compartilha menos que 40% de identidade, menos que 35% de identidade, menos que 30% de identidade, ou menos que 25% de identidade com uma sequência descrita no presente documento. Na comparação de duas sequências, a ausência de resíduos (aminoácidos ou ácidos nucleicos) ou presença de resíduos extra também diminui a

identidade e homologia/similaridade. Em algumas modalidades, moléculas poliméricas (por exemplo, oligonucleotídeos, ácidos nucleicos, proteínas, etc.) são consideradas "homólogas" umas às outras se suas sequências forem pelo menos 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, ou 99% idênticas. Em algumas modalidades, moléculas poliméricas são consideradas "homólogas" umas às outras se suas sequências forem pelo menos 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, ou 99% similares.

[049] Em algumas modalidades, o termo "homologia" descreve uma comparação com base matemática de similaridades de sequência que são usadas para identificar genes com funções ou motivos similares. As sequências de ácido nucleico descritas no presente documento podem ser usadas como uma "sequência de busca" para realizar uma busca com relação aos bancos de dados públicos, por exemplo, para identificar outros membros familiares, sequências ou homólogos relacionados. Em algumas modalidades, tais buscas podem ser realizadas com o uso dos programas NBLAST e XBLAST (versão 2.0) de Altschul, *et al.* (1990) *J. Mol. Biol.* 215:403-10. Em algumas modalidades, as buscas por nucleotídeo BLAST podem ser realizadas com o programa NBLAST, pontuação = 100, comprimento de palavra = 12 para obter sequências de nucleotídeos homólogas às moléculas de ácido nucleico da revelação. Em algumas modalidades, para obter alinhamentos com vãos para fins de comparação, Gapped BLAST pode ser utilizado conforme descrito em Altschul *et al.*, (1997) *Nucleic Acids Res.* 25(17):3389-3402. Ao utilizar os programas BLAST e Gapped BLAST, os parâmetros padrão dos respectivos programas (*por exemplo,*

XBLAST e BLAST) podem ser usados (consultar www.ncbi.nlm.nih.gov).

[050] *Identidade*: Conforme usado no presente documento, o termo "identidade" se refere à relação geral entre moléculas poliméricas, *por exemplo*, entre moléculas de ácido nucleico (*por exemplo*, oligonucleotídeos, DNA, RNA, etc.) e/ou entre moléculas polipeptídicas. Em algumas modalidades, as moléculas poliméricas são consideradas "substancialmente idênticas" umas às outras se suas sequências forem pelo menos 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, ou 99% idênticas. Cálculo do percentual de identidade de duas sequências de ácido nucleico ou polipeptídeo, *por exemplo*, pode ser realizado alinhando-se as duas sequências para fins de comparação ideal (*por exemplo*, vãos podem ser introduzidos em uma ou ambas dentre uma primeira e uma segunda sequências para alinhamento ideal e sequências não idênticas podem ser desconsideradas para fins de comparação). Em certas modalidades, o comprimento de uma sequência alinhada para fins de comparação é pelo menos 30%, pelo menos 40%, pelo menos 50%, pelo menos 60%, pelo menos 70%, pelo menos 80%, pelo menos 90%, pelo menos 95%, ou substancialmente 100% do comprimento de uma sequência de referência. Os nucleotídeos em posições correspondentes são, então, comparados. Quando uma posição na primeira sequência é ocupada pelo mesmo resíduo (*por exemplo*, nucleotídeo ou aminoácido) que a posição correspondente na segunda sequência, então, as moléculas são idênticas nessa posição. O percentual de identidade entre as duas sequências é uma função do número de posições idênticas compartilhadas pelas sequências, levando-se em conta o número de vãos, e o comprimento de cada

vão, que necessitam ser introduzidos para alinhamento ideal das duas sequências. A comparação de sequências e a determinação do percentual de identidade entre duas sequências podem ser realizadas com o uso de um algoritmo matemático. Por exemplo, o percentual de identidade entre duas sequências nucleotídicas pode ser determinado com o uso do algoritmo de Meyers e Miller (CABIOS, 1989, 4: 11-17), que foi incorporado no programa ALIGN (versão 2.0). Em algumas modalidades exemplificativas, as comparações de sequência de ácido nucleico feitas com o programa ALIGN usam uma tabela de resíduo de peso PAM120, uma penalidade de comprimento de vão de 12 e uma penalidade de vão de 4. O percentual de identidade entre duas sequências de nucleotídeo pode ser, alternativamente, determinado com o uso do programa GAP no pacote de software GCG com o uso de uma matriz NWSgapdna.CMP.

[051] *Ligação Internucleotídica:* Conforme usado no presente documento, a frase "ligação internucleotídica" se refere, de modo geral, a uma ligação que liga unidades de nucleosídeo de um oligonucleotídeo ou um ácido nucleico. Em algumas modalidades, uma ligação internucleotídica é uma ligação de fosfodiéster, conforme extensivamente encontrado em moléculas de DNA e RNA de ocorrência natural (ligação de fosfato natural (-OP(=O)(OH)O-) que, conforme verificado por aqueles versados na técnica, pode existir como uma forma de sal). Em algumas modalidades, uma ligação internucleotídica é uma ligação internucleotídica modificada (não uma ligação de fosfato natural). Em algumas modalidades, uma ligação internucleotídica é uma "ligação internucleotídica modificada" em que pelo menos um átomo de oxigênio ou -OH de uma ligação de fosfodiéster é substituído por uma porção química orgânica

ou inorgânica diferente. Em algumas modalidades, tal porção química orgânica ou inorgânica é selecionada dentre =S, =Se, =NR', -SR', -SeR', -N(R')₂, B(R')₃, -S-, -Se- e -N(R')-, em que cada R' é independentemente conforme definido e descrito na presente revelação. Em algumas modalidades, uma ligação internucleotídica é uma ligação de fosfotriéster, ligação de fosforotioato (ou ligação de fosforotioato diéster, -OP(=O)(SH)O-, que, conforme verificado por aqueles versados na técnica, pode existir como uma forma de sal), ou ligação de fosforotioato triéster. Em algumas modalidades, uma ligação internucleotídica modificada é uma ligação fosforotioato. Em algumas modalidades, uma ligação internucleotídica é uma de, por exemplo, ligação PNA (ácido nucleico peptídico) ou PMO (oligômero morfolino fosforodiamidato). Em algumas modalidades, uma ligação internucleotídica modificada é uma ligação internucleotídica não negativamente carregada. Em algumas modalidades, uma ligação internucleotídica modificada é uma ligação internucleotídica neutra (por exemplo, n001 em certos oligonucleotídeos fornecidos). É entendido por uma pessoa de habilidade comum na técnica que uma ligação internucleotídica pode existir como um ânion ou cátion a um determinado pH devido à existência de porções químicas de ácido ou base na ligação. Em algumas modalidades, ligações internucleotídicas modificadas são ligações internucleotídicas modificadas designadas como s, s1, s2, s3, s4, s5, s6, s7, s8, s9, s10, s11, s12, s13, s14, s15, s16, s17 e s18, conforme descrito no documento nº WO 2017/210647.

[052] *In vitro*: Conforme usado no presente documento, o termo "*in vitro*" se refere a eventos que ocorrem em um ambiente artificial, *por exemplo*, em um tubo de ensaio

ou vaso de reação, em cultura celular, etc., em vez de dentro de um organismo (*por exemplo*, animal, planta e/ou micróbio).

[053] *In vivo*: Conforme usado no presente documento, o termo "*in vivo*" se refere a eventos que ocorrem dentro de um organismo (*por exemplo*, animal, planta e/ou micróbio).

[054] *Fósforo de ligação*: conforme definido no presente documento, a expressão "fósforo de ligação" é usada para indicar que o átomo de fósforo particular que denominado como o átomo de fósforo presente na ligação internucleotídica, cujo átomo de fósforo corresponde ao átomo de fósforo de uma ligação internucleotídica de fosfodiéster como ocorre no DNA e RNA de ocorrência natural. Em algumas modalidades, um átomo de fósforo de ligação está em uma ligação internucleotídica modificada, em que cada átomo de oxigênio de uma ligação de fosfodiéster é opcional e independentemente substituído por uma porção química orgânica ou inorgânica. Em algumas modalidades, um átomo de fósforo de ligação é o P da Fórmula I, conforme definido no presente documento. Em algumas modalidades, um átomo de fósforo de ligação é quiral. Em algumas modalidades, um átomo de fósforo de ligação é aquiral (*por exemplo*, como em ligações de fosfato naturais).

[055] *Ligante*: Os termos "ligante", "porção química de ligação" e semelhantes, se referem a qualquer porção química que conecta uma porção química a outra. Conforme verificado por aqueles versados na técnica, um ligante pode ser bivalente ou trivalente ou mais, dependendo do número de porções químicas que o ligante conecta. Em algumas modalidades, um ligante é uma porção química que conecta um oligonucleotídeo a outro oligonucleotídeo em um multímero. Em algumas

modalidades, um ligante é uma porção química opcionalmente posicionada entre o nucleosídeo terminal e o suporte sólido ou entre o nucleosídeo terminal e outro nucleosídeo, nucleotídeo ou ácido nucleico. Em algumas modalidades, em um oligonucleotídeo, um ligante conectar uma porção química (por exemplo, uma porção química de alvejamento, uma porção química lipídica, a porção química de carboidrato, etc.) a uma cadeia oligonucleotídica (por exemplo, através de sua extremidade 5', extremidade 3', nucleobase, açúcar, ligação internucleotídica, etc.)

[056] *Alquila inferior*: O termo "alquila inferior" se refere um grupo C₁₋₄ alquilalinear ou ramificado. Grupos alquila inferiores exemplificativos são metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutyla e terc-butyla.

[057] *Haloalquila inferior*: O termo "haloalquila inferior" se refere um grupo C₁₋₄ alquila linear ou ramificado que é substituído por um ou mais átomos de halogênio.

[058] *Nucleobase modificada*: Os termos "nucleobase modificada", "base modificada" e similares se referem a uma porção química que é quimicamente distinta de uma nucleobase, porém que tem capacidade para realizar pelo menos uma função de uma nucleobase. Em algumas modalidades, uma nucleobase modificada é uma nucleobase que compreende uma modificação. Em algumas modalidades, uma nucleobase modificada tem capacidade para pelo menos uma função de uma nucleobase, por exemplo, formar uma porção química em um polímero que tem capacidade pareamento de base com um ácido nucleico que compreende pelo menos uma sequência de bases complementar. Em algumas modalidades, uma nucleobase modificada é A, T, C, G ou

U substituída, ou um tautômero substituído de A, T, C, G ou U. Em algumas modalidades, uma nucleobase modificada no contexto de oligonucleotídeos se refere a uma nucleobase que não é A, T, C, G ou U.

[059] *Nucleosídeo modificado:* O termo "nucleosídeo modificado" se refere a uma porção química derivada de ou quimicamente similar a um nucleosídeo natural, porém, que compreende uma modificação química que se diferencia de um nucleosídeo natural. Os exemplos não limitantes de nucleosídeos modificados incluem aqueles que compreendem uma modificação na base e/ou no açúcar. Os exemplos não limitantes de nucleosídeos modificados incluem aqueles com uma modificação 2' em um açúcar. Os exemplos não limitantes de nucleosídeos modificados também incluem nucleosídeos abásicos (que não têm uma nucleobase). Em algumas modalidades, um nucleosídeo modificado tem capacidade para pelo menos uma função de um nucleosídeo, por exemplo, formar uma porção química em um polímero que tem capacidade pareamento de base com um ácido nucleico que compreende pelo menos uma sequência de bases complementar.

[060] *Nucleotídeo modificado:* O termo "nucleotídeo modificado" inclui qualquer porção química que se difere estruturalmente de um nucleotídeo natural, porém, tem capacidade para realizar pelo menos uma função de um nucleotídeo natural. Em algumas modalidades, um nucleotídeo modificado compreende uma modificação em um açúcar, base e/ou ligação internucleotídica. Em algumas modalidades, um nucleotídeo modificado compreende um açúcar modificado, nucleobase modificada e/ou ligação internucleotídica modificada. Em algumas modalidades, um nucleotídeo modificado

tem capacidade para pelo menos uma função de um nucleotídeo, por exemplo, formar uma subunidade em um polímero que tem capacidade de pareamento de bases com um ácido nucleico que compreende pelo menos sequência de bases complementar.

[061] *Açúcar modificado*: O termo "açúcar modificado" se refere a uma porção química que pode substituir um açúcar. Um açúcar modificado imita a disposição espacial, propriedades eletrônicas ou alguma outra propriedade físico-química de um açúcar. Em algumas modalidades, conforme descrito na presente revelação, um açúcar modificado é ribose ou desoxirribose substituída. Em algumas modalidades, um açúcar modificado compreende uma modificação 2'. Exemplos de modificação 2' útil são amplamente utilizados na técnica e descritos no presente documento. Em algumas modalidades, uma modificação 2' é 2'-OR, em que R é C₁₋₁₀ alifático opcionalmente substituído. Em algumas modalidades, uma modificação 2' é 2'-OMe. Em algumas modalidades, uma modificação 2' é 2'-MOE. Em algumas modalidades, um açúcar modificado é um açúcar bicíclico (por exemplo, um açúcar usado em LNA, BNA, etc.). Em algumas modalidades, no contexto de oligonucleotídeos, um açúcar modificado é um açúcar que não é ribose ou desoxirribose conforme tipicamente encontrado em RNA ou DNA natural.

[062] *Ácido nucleico*: O termo "ácido nucleico", conforme usado no presente documento, inclui quaisquer nucleotídeos e polímeros dos mesmos. O termo "polinucleotídeo", conforme usado no presente documento, se refere a uma forma polimérica de nucleotídeos de qualquer comprimento, sejam ribonucleotídeos (RNA) ou desoxirribonucleotídeos (DNA) ou uma combinação dos mesmos. Esses termos se referem à estrutura primária das moléculas e,

assim, incluem DNA de fita simples e dupla e RNA de fita dupla e simples. Esses termos incluem, como equivalentes, análogos de RNA ou DNA que compreendem nucleotídeos modificados e/ou polinucleotídeos modificados, tal como, embora, sem limitação, nucleotídeos ou polinucleotídeos, metilados, protegidos e/ou capeados. Os termos abrangem poli ou oligorribonucleotídeos (RNA) e poli- ou oligo-desoxirribonucleotídeos (DNA); RNA ou DNA derivado de N-glicosídeos ou C-glicosídeos de nucleobases e/ou nucleobases modificadas; ácidos nucleicos derivados de açúcares e/ou açúcares modificados; e ácidos nucleicos derivados de pontes de fosfato e/ou ligações internucleotídicas modificadas. O termo abrange ácidos nucleicos que contêm quaisquer combinações de nucleobases, nucleobases modificadas, açúcares, açúcares modificados, pontes de fosfato ou ligações internucleotídicas modificadas. Exemplos incluem e não se limitam aos ácidos nucleicos que contêm porções químicas de ribose, ácidos nucleicos que contêm porções químicas de desoxirribose, ácidos nucleicos que contêm porções químicas tanto de ribose quanto de desoxirribose, ácidos nucleicos que contêm porções químicas de ribose e ribose modificada. A menos que especificado de outro modo, o prefixo poli- se refere a um ácido nucleico contendo 2 a cerca de 10000 unidades de monômero de nucleotídeo, e em que o prefixo oligo- se refere a um ácido nucleico contendo 2 a cerca de 200 unidades de monômero de nucleotídeo.

[063] *Nucleobase:* O termo "nucleobase" se refere às partes de ácidos nucleicos que estão envolvidas na ligação ao hidrogênio que liga uma fita de ácido nucleico à outra fita complementar de uma maneira específica de sequência. As nucleobases de ocorrência natural mais comuns são adenina

(A), guanina (G), uracila (U), citosina (C) e timina (T). Em algumas modalidades, as nucleobases de ocorrência natural são adenina, guanina, uracila, citosina ou timina modificada. Em algumas modalidades, as nucleobases de ocorrência natural são adenina, guanina, uracila, citosina ou timina metilada. Em algumas modalidades, uma nucleobase compreende um anel heteroarila em que um átomo de anel é nitrogênio, e quando em um nucleosídeo, o nitrogênio é ligado a uma porção química de açúcar. Em algumas modalidades, uma nucleobase compreende um anel heterocíclico em que um átomo de anel é nitrogênio, e quando em um nucleosídeo, o nitrogênio é ligado a uma porção química de açúcar. Em algumas modalidades, uma nucleobase é uma "nucleobase modificada", uma nucleobase diferente de adenina (A), guanina (G), uracila (U), citosina (C) e timina (T). Em algumas modalidades, uma nucleobase modificada é A, T, C, G ou U substituída. Em algumas modalidades, uma nucleobase modificada é um tautômero substituído de A, T, C, G ou U. Em algumas modalidades, as nucleobases modificadas são adenina, guanina, uracila, citosina ou timina metilada. Em algumas modalidades, uma nucleobase modificada imita a disposição espacial, propriedades eletrônicas, ou alguma outra propriedade físico-química da nucleobase e retém a propriedade de ligação ao hidrogênio que liga uma fita de ácido nucleico à outra de uma maneira específica da sequência. Em algumas modalidades, uma nucleobase modificada pode se emparelhar com todas cinco bases de ocorrência natural (uracila, timina, adenina, citosina ou guanina) sem afetar substancialmente o comportamento de fusão, reconhecimento por enzimas intracelulares ou atividade do duplex de oligonucleotídeo. Conforme usado no presente documento, o termo "nucleobase"

também abrange análogos estruturais usados no lugar de nucleotídeos naturais ou de ocorrência natural, tais como nucleobases modificadas e análogos de nucleobase. Em algumas modalidades, uma nucleobase é A, T, C, G ou U opcionalmente substituída, ou um tautômero opcionalmente substituído de A, T, C, G ou U. Em algumas modalidades, uma "nucleobase" se refere a uma unidade de nucleobase em um oligonucleotídeo ou um ácido nucleico (por exemplo, A, T, C, G ou U como em um oligonucleotídeo ou um ácido nucleico).

[064] *Nucleosídeo*: O termo "nucleosídeo" se refere a uma porção química em que uma nucleobase ou uma nucleobase modificada é covalentemente ligada a um açúcar ou um açúcar modificado. Em algumas modalidades, um nucleosídeo é um nucleosídeo natural, por exemplo, adenosina, desoxiadenosina, guanosina, desoxiguanosina, timidina, uridina, citidina ou desoxicitidina. Em algumas modalidades, um nucleosídeo é um nucleosídeo modificado, por exemplo, um nucleosídeo natural substituído selecionado dentre adenosina, desoxiadenosina, guanosina, desoxiguanosina, timidina, uridina, citidina e desoxicitidina. Em algumas modalidades, um nucleosídeo é um nucleosídeo modificado, por exemplo, um tautômero substituído de um nucleosídeo natural selecionado dentre adenosina, desoxiadenosina, guanosina, desoxiguanosina, timidina, uridina, citidina e desoxicitidina. Em algumas modalidades, um "nucleosídeo" se refere a uma unidade de nucleosídeo em um oligonucleotídeo ou um ácido nucleico.

[065] *Análogo de nucleosídeo*: O termo "análogo de nucleosídeo" se refere a uma porção química que é quimicamente distinta de um nucleosídeo natural, mas que tem capacidade para realizar pelo menos uma função de um

nucleosídeo. Em algumas modalidades, um análogo de nucleosídeo compreende um análogo de um açúcar e/ou um análogo de uma nucleobase. Em algumas modalidades, um nucleosídeo modificado tem capacidade para pelo menos uma função de um nucleosídeo, por exemplo, formar uma porção química em um polímero que tem capacidade pareamento de base com um ácido nucleico que compreende uma sequência de bases complementar.

[066] *Nucleotídeo:* O termo "nucleotídeo", conforme usado no presente documento, se refere a uma unidade monomérica de um polinucleotídeo que consiste em uma nucleobase, um açúcar e uma ou mais ligações internucleotídicas (por exemplo, ligações de fosfato em DNA e RNA naturais). As bases de ocorrência natural [guanina, (G), adenina, (A), citosina, (C), timina, (T), e uracila (U)] são derivados de purina ou pirimidina, embora deva-se compreender que análogos de base de ocorrência natural e de ocorrência não natural também são incluídos. O açúcar de ocorrência natural é a desoxirribose (que forma DNA) ou ribose (que forma RNA) de pentose (açúcar de cinco carbonos), embora deva-se entender que análogos de açúcar de ocorrência natural e não natural também são incluídos. Os nucleotídeos são ligados por meio de ligações internucleotídicas para formar ácidos nucleicos ou polinucleotídeos. Diversas ligações internucleotídicas são conhecidas na técnica (tais como, embora, sem limitação, fosfato, fosforotioatos, boranofosfatos e semelhantes). Ácidos nucleicos artificiais incluem PNAs (ácidos nucleicos de peptídeo), fosfotriésteres, fosforotionatos, H-fosfonatos, fosforamidatos, boranofosfatos, metilfosfonatos, fosfonoacetatos, tiofosfonoacetatos e outras variantes da cadeia principal de fosfato de ácidos nucleicos nativos, tais

como aqueles descritos no presente documento. Em algumas modalidades, um nucleotídeo natural compreende uma base, açúcar e ligação internucleotídica de ocorrência natural. Conforme usado no presente documento, o termo "nucleotídeo" também abrange análogos estruturais usados no lugar de nucleotídeos naturais ou de ocorrência natural, tais como nucleotídeos modificados e análogos de nucleotídeo. Em algumas modalidades, um "nucleotídeo" se refere a uma unidade de nucleotídeo em um oligonucleotídeo ou um ácido nucleico.

[067] *Oligonucleotídeo:* O termo "oligonucleotídeo" se refere a um polímero ou oligômero de nucleotídeos, e pode conter qualquer combinação de nucleobases, açúcares e ligações internucleotídicas naturais e não naturais.

[068] Os oligonucleotídeos podem ser de fita simples ou fita dupla. Um oligonucleotídeo de fita simples pode ter regiões de fita dupla (formadas por duas porções do oligonucleotídeo de fita simples) e um oligonucleotídeo de fita dupla, que compreende duas cadeias de oligonucleotídeo, pode ter regiões de fita simples, por exemplo, em regiões onde as duas cadeias de oligonucleotídeo não são complementares umas às outras. Os oligonucleotídeos exemplificativos incluem, porém sem limitação genes estruturais, genes que incluem regiões de controle e terminação, sistemas autorreplicantes, tal como DNA viral ou de plasmídeo, agentes de RNAi de fita simples e fita dupla e outros reagentes de interferência de RNA (agentes RNAi ou agentes iRNA), shRNA, oligonucleotídeos antissenso, ribozimas, microRNAs, simulações de microRNA, supermirs, aptâmeros, antimirs, antagomirs, adaptadores de Ul, oligonucleotídeos formadores de triplex, oligonucleotídeos G-

quadruplex, ativadores de RNA, oligonucleotídeos imunoestimulantes e oligonucleotídeos decoy.

[069] Oligonucleotídeos da presente revelação podem ser de vários comprimentos. Em modalidades particulares, oligonucleotídeos podem estar na faixa de cerca de 2 a cerca de 200 nucleosídeos de comprimento. Em várias modalidades relacionadas, os oligonucleotídeos de fita simples, fita dupla ou fita tripla podem estar na faixa de comprimento de cerca de 4 a cerca de 10 nucleosídeos, de cerca de 10 a cerca de 50 nucleosídeos, de cerca de 20 a cerca de 50 nucleosídeos, de cerca de 15 a cerca de 30 nucleosídeos, de cerca de 20 a cerca de 30 nucleosídeos de comprimento. Em algumas modalidades, o oligonucleotídeo tem cerca de 9 a cerca de 39 nucleosídeos de comprimento. Em algumas modalidades, o oligonucleotídeo tem pelo menos 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, ou 25 nucleosídeos de comprimento. Em algumas modalidades, o oligonucleotídeo tem pelo menos 4 nucleosídeos de comprimento. Em algumas modalidades, o oligonucleotídeo tem pelo menos 5 nucleosídeos de comprimento. Em algumas modalidades, o oligonucleotídeo tem pelo menos 6 nucleosídeos de comprimento. Em algumas modalidades, o oligonucleotídeo tem pelo menos 7 nucleosídeos de comprimento. Em algumas modalidades, o oligonucleotídeo tem pelo menos 8 nucleosídeos de comprimento. Em algumas modalidades, o oligonucleotídeo tem pelo menos 9 nucleosídeos de comprimento. Em algumas modalidades, o oligonucleotídeo tem pelo menos 10 nucleosídeos de comprimento. Em algumas modalidades, o oligonucleotídeo tem pelo menos 11 nucleosídeos de comprimento. Em algumas modalidades, o oligonucleotídeo tem pelo menos 12 nucleosídeos de comprimento. Em algumas

modalidades, o oligonucleotídeo tem pelo menos 15 nucleosídeos de comprimento. Em algumas modalidades, o oligonucleotídeo tem pelo menos 15 nucleosídeos de comprimento. Em algumas modalidades, o oligonucleotídeo tem pelo menos 16 nucleosídeos de comprimento. Em algumas modalidades, o oligonucleotídeo tem pelo menos 17 nucleosídeos de comprimento. Em algumas modalidades, o oligonucleotídeo tem pelo menos 18 nucleosídeos de comprimento. Em algumas modalidades, o oligonucleotídeo tem pelo menos 19 nucleosídeos de comprimento. Em algumas modalidades, o oligonucleotídeo tem pelo menos 20 nucleosídeos de comprimento. Em algumas modalidades, o oligonucleotídeo tem pelo menos 25 nucleosídeos de comprimento. Em algumas modalidades, o oligonucleotídeo tem pelo menos 30 nucleosídeos de comprimento. Em algumas modalidades, o oligonucleotídeo é um duplex de fitas complementares de pelo menos 18 nucleosídeos de comprimento. Em algumas modalidades, o oligonucleotídeo é um duplex de fitas complementares de pelo menos 21 nucleosídeos de comprimento. Em algumas modalidades, cada nucleosídeo contado em um comprimento de oligonucleotídeo compreende, independentemente, A, T, C, G ou U, ou A, T, C, G ou U opcionalmente substituída, ou um tautômero opcionalmente substituído de A, T, C, G ou U.

[070] *Tipo de oligonucleotídeo:* Conforme usado no presente documento, a frase "tipo de oligonucleotídeo" é usada para definir um oligonucleotídeo que tem uma sequência de base, modelo de ligações de cadeia principal (isto é, modelo de tipos de ligação internucleotídica, por exemplo, fosfato, fosforotioato, fosforotioato triéster, etc.), modelo de centros quirais de cadeia principal [isto é, modelo de estereoquímica de fósforo de ligação (Rp/Sp)], e modelo de

modificações de fósforo de cadeia principal (por exemplo, modelo de grupos "-XLR¹" na Fórmula I, conforme definido no presente documento) particular. Em algumas modalidades, os oligonucleotídeos de um "tipo" projetado comum são estruturalmente idênticos uns aos outros.

[071] Uma pessoa versada na técnica irá observar que os métodos sintéticos da presente revelação fornecem um grau de controle durante a síntese de uma fita de oligonucleotídeo, de modo que cada unidade de nucleotídeo da fita de oligonucleotídeo possa ser projetada e/ou selecionada antecipadamente para ter uma estereoquímica particular no fósforo de ligação e/ou uma modificação particular no fósforo de ligação e/ou uma base particular e/ou um açúcar particular. Em algumas modalidades, uma fita de oligonucleotídeo é projetada e/ou selecionada antecipadamente para ter uma combinação particular de estereocentros no fósforo de ligação. Em algumas modalidades, uma fita de oligonucleotídeo é projetada e/ou determinada para ter uma combinação particular de modificações no fósforo de ligação. Em algumas modalidades, uma fita de oligonucleotídeo é projetada e/ou selecionada para ter uma combinação de bases particular. Em algumas modalidades, uma fita de oligonucleotídeo é projetada e/ou selecionada para ter uma combinação particular de uma ou mais das características estruturais acima. Em algumas modalidades, a presente revelação fornece composições que compreendem ou consistem em uma pluralidade de moléculas de oligonucleotídeo (por exemplo, composições de oligonucleotídeo quiralmemente controladas). Em algumas modalidades, todas as tais moléculas são do mesmo tipo (isto é, são estruturalmente idênticas umas às outras). Em algumas modalidades, no entanto, as composições

fornecidas compreendem uma pluralidade de oligonucleotídeos de diferentes tipos, tipicamente em quantidades relativas predeterminadas.

[072] *Opcionalmente Substituído:* Conforme descrito no presente documento, compostos, *por exemplo*, oligonucleotídeos, da revelação podem conter porções químicas opcionalmente substituídas e/ou substituídas. Em geral, o termo "substituído", seja precedido pelo termo "opcionalmente" ou não, significa que um ou mais hidrogênios da porção química designada são substituídos por um substituinte adequado. A menos que indicado de outro modo, um grupo "opcionalmente substituído" pode ter um substituinte adequado em cada posição substituível do grupo, e quando não mais de uma posição em qualquer determinada estrutura pode ser substituída por mais de um substituinte selecionado dentre um grupo especificado, o substituinte pode ter igual ou diferente em todas as posições. Em algumas modalidades, um grupo opcionalmente substituído não é substituído. As combinações de substituintes previstas por esta revelação são, de preferência, aquelas que resultam na formação de compostos estáveis ou quimicamente viáveis. O termo "estável", conforme usado no presente documento, se refere a compostos que não são substancialmente alterados quando submetidos a condições para permitir sua produção, detecção, e, in determinadas modalidades, sua recuperação, purificação, e uso para um ou mais dos propósitos revelados no presente documento. Certos substituintes são descritos abaixo.

[073] Substituintes monovalentes adequados em um átomo substituível, *por exemplo*, um átomo de carbono adequado, são independentemente halogênio; $-(CH_2)_{0-4}R^0$; $-(CH_2)_{0-$

$4OR^\circ$; $-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$, $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^\circ)_2$; $-(CH_2)_{0-4}Ph$, que pode ser substituído por R° ; $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$ que pode ser substituído por R° ; $-CH=CHPh$, que pode ser substituído por R° ; $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$ -piridila que pode ser substituída por R° ; $-NO_2$; $-CN$; $-N_3$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)C(S)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^\circ$; $-C(S)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^\circ_3$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^\circ$; $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR^\circ$, $-SC(S)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$; $-C(S)NR^\circ_2$; $-C(S)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^\circ_2$; $-C(O)N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(O)C(O)R^\circ$; $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$; $-C(NOR^\circ)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}SSR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^\circ$; $-S(O)_2NR^\circ_2$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)S(O)_2NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)S(O)_2R^\circ$; $-N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(NH)NR^\circ_2$; $-Si(R^\circ)_3$; $-OSi(R^\circ)_3$; $-B(R^\circ)_2$; $-OB(R^\circ)_2$; $-OB(OR^\circ)_2$; $-P(R^\circ)_2$; $-P(OR^\circ)_2$; $-P(R^\circ)(OR^\circ)$; $-OP(R^\circ)_2$; $-OP(OR^\circ)_2$; $-OP(R^\circ)(OR^\circ)$; $-P(O)(R^\circ)_2$; $-P(O)(OR^\circ)_2$; $-OP(O)(R^\circ)_2$; $-OP(O)(OR^\circ)_2$; $-OP(O)(OR^\circ)(SR^\circ)$; $-SP(O)(R^\circ)_2$; $-SP(O)(OR^\circ)_2$; $-N(R^\circ)P(O)(R^\circ)_2$; $-N(R^\circ)P(O)(OR^\circ)_2$; $-P(R^\circ)_2[B(R^\circ)_3]$; $-P(OR^\circ)_2[B(R^\circ)_3]$; $-OP(R^\circ)_2[B(R^\circ)_3]$; $-OP(OR^\circ)_2[B(R^\circ)_3]$; $-(C_{1-4}$ alquilenos linear ou ramificado) $O-N(R^\circ)_2$; ou $-(C_{1-4}$ alquilenos linear ou ramificado) $C(O)O-N(R^\circ)_2$, em que cada R° pode ser substituído, conforme definido no presente documento, e é independentemente hidrogênio, C_{1-20} alifático, C_{1-20} heteroalifático com 1-5 heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio, enxofre, silício e fósforo, $-CH_2-(C_{6-14}$ arila), $-O(CH_2)_{0-1}(C_{6-14}$ arila), $-CH_2$ -(anel heteroarila com 5-14 membros), um anel arila com 5-20 membros, monocíclico, bicíclico ou

policíclico, saturado, parcialmente insaturado ou com 0-5 heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio, enxofre, silício e fósforo, ou, não obstante à definição acima, duas ocorrências independentes de R^o, tomadas em conjunto com seu átomo (ou átomos) interveniente, formam um anel arila com 5-20 membros, monocíclico, bicíclico ou policíclico, saturado, parcialmente insaturado ou com 0-5 heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio, enxofre, silício e fósforo, que podem ser substituídos, conforme definido abaixo.

[074] Substituintes monovalentes adequados em R^o (ou o anel formado tomando-se duas ocorrências independentes de R^o em conjunto com seus átomos intervenientes), são independentemente halogênio, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{R}^\lambda$, $-(\text{haloR}^\lambda)$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{OR}^\lambda$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{CH}(\text{OR}^\lambda)_2$; $-\text{O}(\text{haloR}^\lambda)$, $-\text{CN}$, $-\text{N}_3$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{R}^\lambda$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{OR}^\lambda$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{SR}^\lambda$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{SH}$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NHR}^\lambda$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NR}^\lambda_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{SiR}^\lambda_3$, $-\text{OSiR}^\lambda_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^\lambda$, $-(\text{C}_{1-4}$ alquilenos linear ou ramificado) $\text{C}(\text{O})\text{OR}^\lambda$, ou $-\text{SSR}^\lambda$ em que cada R^λ é não substituído ou quando antecedido por "halo" é substituído apenas por um ou mais halogênios, e é independentemente selecionado dentre C₁₋₄ alifático, $-\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$, e um anel arila com 5-6 membros saturado, parcialmente insaturado ou com 0-4 heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre. Os substituintes divalentes adequados em um átomo de carbono saturado de R^o incluem =O e =S.

[075] Substituintes divalentes adequados, por exemplo, em um átomo de carbono adequado, são independentemente os seguintes: =O, =S, =NNR^{*}₂, =NNHC(O)R^{*}, =NNHC(O)OR^{*},

=NNHS(O)₂R*, =NR*, =NOR*, -O(C(R*₂))₂₋₃O-, ou -S(C(R*₂))₂₋₃S-, em que cada ocorrência independente de R* seja selecionada dentre hidrogênio, C₁₋₆ alifático que pode ser substituído conforme definido abaixo, e um anel arila não substituído com 5-6-membros saturado, parcialmente insaturado ou com 0-4 heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre. Os substituintes divalentes adequados que são ligados aos carbonos substituíveis vicinais de um grupo "opcionalmente substituído" incluem: -O(CR*₂)₂₋₃O-, em que cada ocorrência independente de R* é selecionada dentre hidrogênio, C₁₋₆ alifático que pode ser substituído conforme definido abaixo, e um anel arila não substituído com 5-6 membros saturado, parcialmente insaturado e com 0-4 heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre.

[076] Substituintes adequados no grupo alifático de R[†] são independentemente halogênio, -R^λ, -(haloR^λ), -OH, -OR^λ, -O(haloR^λ), -CN, -C(O)OH, -C(O)OR^λ, -NH₂, -NHR^λ, -NR^λ₂, ou -NO₂, em que cada R^λ é não substituído ou quando antecedido por "halo" é substituído apenas por um ou mais halogênios, e é independentemente C₁₋₄ alifático, -CH₂Ph, -O(CH₂)₀₋₁Ph, ou um anel arila com 5-6-membros saturado, parcialmente insaturado ou com 0-4 heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre.

[077] Em algumas modalidades, substituintes adequados em um nitrogênio substituível são independentemente -R[†], -NR[†]₂, -C(O)R[†], -C(O)OR[†], -C(O)C(O)R[†], -C(O)CH₂C(O)R[†], -S(O)₂R[†], -S(O)₂NR[†]₂, -C(S)NR[†]₂, -C(NH)NR[†]₂, ou -N(R[†])S(O)₂R[†]; em que cada R[†] é independentemente hidrogênio, C₁₋₆ alifático que pode ser substituído conforme definido abaixo, -OPh não

substituído, ou um anel arila saturado ou parcialmente insaturado com 5-6 membros não substituído com 0-4 heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre, ou, apesar da definição acima, duas ocorrências independentes de R[†], tomadas em conjunto com seu átomo (ou átomos) interveniente formam um anel arila mono ou bicíclico saturado ou parcialmente insaturado com 3-12 membros não substituído com 0-4 heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre.

[078] Substituintes adequados no grupo alifático de R[†] são independentemente halogênio, -R^λ, -(haloR^λ), -OH, -OR^λ, -O(haloR^λ), -CN, -C(O)OH, -C(O)OR^λ, -NH₂, -NHR^λ, -NR^λ₂, ou -NO₂, em que cada R^λ é não substituído ou quando antecedido por "halo" é substituído apenas por um ou mais halogênios, e é independentemente C₁₋₄ alifático, -CH₂Ph, -O(CH₂)₀₋₁Ph, ou um anel arila com 5-6-membros saturado, parcialmente insaturado ou com 0-4 heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre.

[079] *Oral*: As expressões "administração oral" e "administrado oralmente" conforme usado no presente documento têm seu significado entendido na técnica que se refere à administração por via oral de um composto ou composição.

[080] *Modificação P*: conforme usado no presente documento, o termo "modificação P" se refere a qualquer modificação no fósforo de ligação diferente de uma modificação estereoquímica. Em algumas modalidades, uma modificação P compreende adição, substituição ou remoção de uma porção química pendente covalentemente ligada a um fósforo de ligação. Em algumas modalidades, a "modificação P" é -X-L-R¹ em que cada

um dentre X, L e R¹ é independentemente conforme definido e descrito na presente revelação.

[081] *Parenteral*: As expressões "administração parenteral" e "administrado parenteralmente" conforme usado no presente documento têm seu significado entendido na técnica que se refere aos modos de administração diferentes de administração enteral e tópica, geralmente por injeção, e incluem, sem limitação, injeção e infusão intravenosa, intramuscular, intra-arterial, intratecal, intracapsular, intraorbital, intracardíaca, intradérmica, intraperitoneal, transtraqueal, subcutânea, subcuticular, intra-articular, subcapsular, subaracnoide, intraespinhal e intraesternal.

[082] *Parcialmente insaturado*: Conforme usado no presente documento, o termo "parcialmente insaturado" se refere a uma porção química de anel que inclui pelo menos uma ligação dupla ou tripla. O termo "parcialmente insaturado" se destina a abranger anéis que têm múltiplos sítios de insaturação, porém não se destina a incluir porções químicas de arila ou heteroarila, conforme definido no presente documento.

[083] *Composição farmacêutica*: Conforme usado no presente documento, o termo "composição farmacêutica" se refere a um agente ativo, formulado em conjunto com um ou mais carreadores farmacêuticamente aceitáveis. Em algumas modalidades, um agente ativo está presente na quantidade de dose unitária adequada para administração em um regime terapêutico que mostra uma probabilidade estatisticamente significativa de obtenção de um efeito terapêutico predeterminado quando administrado a uma população relevante. Em algumas modalidades, as composições farmacêuticas podem ser

especialmente formuladas para administração na forma sólida ou líquida, incluindo aquelas adaptadas para o seguinte: administração oral, por exemplo, drenches (soluções ou suspensões aquosas ou não aquosas), comprimidos, *por exemplo*, aqueles direcionados para absorção bucal, sublingual e sistêmica, bolus, pós, grânulos, pastas para aplicação na língua; administração parenteral, por exemplo, por injeção subcutânea, intramuscular, intravenosa ou epidural como, por exemplo, uma solução ou suspensão estéril, ou formulação de liberação sustentada; aplicação tópica, por exemplo, como um creme, unguento ou um emplastro de liberação controlada ou aspensão aplicada à pele, pulmões ou cavidade oral; intravaginal ou intrarretalmente, por exemplo, como um pessário, creme ou espuma; sublingualmente; ocularmente; transdermicamente; ou nasalmente, por via pulmonar, e a outras superfícies mucosas.

[084] *Farmacologicamente aceitável:* Conforme usado no presente documento, a expressão "farmacologicamente aceitável" se refere aqueles compostos, materiais, composições e/ou formas de dosagem que, dentro do escopo do julgamento médico razoável, são adequados para uso em contato com os tecidos de seres humanos e animais sem toxicidade, irritação, resposta alérgica excessiva, ou outro problema ou complicação, proporcional a uma razão benefício/risco razoável.

[085] *Carreador farmacologicamente aceitável:* Conforme usado no presente documento, o termo "carreador farmacologicamente aceitável" significa um material, composição ou veículo farmacologicamente aceitável, tal como uma carga líquida ou sólida, diluente, excipiente, ou material de encapsulação de solvente, envolvido no carregamento ou

transporte do composto em questão a partir de um órgão, ou parte do corpo, para outro órgão, ou parte do corpo. Cada carreador precisa ser "aceitável" no sentido de ser compatível com outros ingredientes da formulação e não prejudicial para o paciente. Alguns exemplos de materiais que podem servir como carreadores farmacologicamente aceitáveis incluem: açúcares, tais como lactose, glicose e sacarose; amidos, tais como amido de milho e amido de batata; celulose, e seus derivados, tais como tais como carboximetilcelulose de sódio, etilcelulose e acetato de celulose; tragacanto em pó; malte; gelatina; talco; excipientes, tais como manteiga de cacau e ceras para supositórios; óleos, tais como óleo de amendoim, óleo de semente de algodão, óleo de cártamo, óleo de gergelim, óleo de oliva, óleo de milho e óleo de soja; glicóis, tais como propilenoglicol; polióis, tais como glicerina, sorbitol, manitol e polietilenoglicol; ésteres, tais como oleato de etila e laurato de etila; ágar; agentes de tamponagem, tais como hidróxido de magnésio e hidróxido de alumínio; ácido algínico; água isenta de pirogênio; solução salina isotônica; solução de Ringer; álcool etílico; soluções tamponadas com pH; poliésteres, policarbonatos e/ou polianidridos; e outras substâncias não tóxicas compatíveis empregadas em formulações farmacêuticas.

[086] *Sal farmacologicamente aceitável*: O termo "sal farmacologicamente aceitável", conforme usado no presente documento, se refere a sais de tais compostos que são adequados para uso em contextos farmacêuticos, isto é, sais que, dentro do escopo do julgamento médico razoável, são adequados para uso em contato com os tecidos de seres humanos e animais inferiores sem toxicidade, irritação, resposta alérgica

indevida e similares, e são proporcionais a uma razão benefício/risco razoável. Os sais farmacologicamente aceitáveis são bem conhecidos na técnica. Por exemplo, S. M. Berge, *et al.*, descreve sais farmacologicamente aceitáveis em detalhes em *J. Pharmaceutical Sciences*, 66: 1-19 (1977). Em algumas modalidades, sal farmacologicamente aceitável inclui, porém, sem limitação, sais de adição de ácido não tóxicos, que são sais de um grupo amino formado com ácidos inorgânicos, tais como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico e ácido perclórico ou com ácidos orgânicos, tais como ácido acético, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico ou ácido malônico ou com o uso de outros métodos usados na técnica, tal como troca iônica. Em algumas modalidades, os sais farmacologicamente aceitáveis incluem, porém sem limitação, sais adipato, alginato, ascorbato, aspartato, benzenossulfonato, benzoato, bissulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanossulfonato, formato, fumarato, gluco-heptonato, glicerofosfato, gluconato, hemissulfato, heptanoato, hexanoato, hidriodeto, 2-hidroxi-etanossulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metanossulfonato, 2-naftalenossulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartarato, tiocianato, *p*-toluenossulfonato, undecanoato, valerato e similares. Em algumas modalidades, um composto fornecido compreende um ou mais grupos ácidos, por exemplo, um oligonucleotídeo, e um sal farmacologicamente aceitável é um

sal de metal alcalino ou alcalino terroso, ou amônio (por exemplo, um sal de amônio de $N(R)_3$, em que cada R é independentemente definido e descrito na presente revelação). Sais de metais alcalinos ou alcalino terrosos representativos incluem sódio, lítio, potássio, cálcio, magnésio e similares. Em algumas modalidades, um sal farmacologicamente aceitável é um sal de sódio. Em algumas modalidades, um sal farmacologicamente aceitável é um sal de potássio. Em algumas modalidades, um sal farmacologicamente aceitável é um sal de cálcio. Em algumas modalidades, os sais farmacologicamente aceitáveis incluem, quando adequado, amônio não tóxico, amônio quaternário e cátions de amina formados com o uso de contraíons, tais como haleto, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, alquila tendo de 1 a 6 átomos de carbono, sulfonato e sulfonato de arila. Em algumas modalidades, um composto fornecido compreende mais de um grupo ácido, por exemplo, um oligonucleotídeo pode compreender dois ou mais grupos ácidos (por exemplo, em ligações fosfato naturais e/ou ligações internucleotídicas modificadas). Em algumas modalidades, um sal farmacologicamente aceitável ou, geralmente um sal, de tal composto compreende dois ou mais cátions, que podem ser iguais ou diferentes. Em algumas modalidades, em um sal farmacologicamente aceitável (ou geralmente, um sal), todo hidrogênio ionizável (por exemplo, em uma solução aquosa com um pKa de não mais que cerca de 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3 ou 2; em algumas modalidades, não mais que cerca de 7; em algumas modalidades, não mais que cerca de 6; em algumas modalidades, não mais que cerca de 5; em algumas modalidades, não mais que cerca de 4; em algumas modalidades, não mais que cerca de 3) nos grupos ácidos é substituído por cátions. Em algumas

modalidades, cada grupo fosforotioato e fosfato existe independentemente em sua forma de sal (por exemplo, sal de sódio, $-O-P(O)(SNa)-O-$ e $-O-P(O)(ONa)-O-$, respectivamente). Em algumas modalidades, cada ligação internucleotídica de fosforotioato e fosfato existe independentemente em sua forma de sal (por exemplo, sal de sódio, $-O-P(O)(SNa)-O-$ e $-O-P(O)(ONa)-O-$, respectivamente). Em algumas modalidades, um sal farmacologicamente aceitável é um sal de sódio de um oligonucleotídeo. Em algumas modalidades, um sal farmacologicamente aceitável é um sal de sódio de um oligonucleotídeo, em que cada grupo fosfato e fosfato modificado ácido (por exemplo, fosforotioato, fosfato, etc.), se houver, existe como uma forma de sal (todo sal de sódio).

[087] *Grupo protetor*: O termo "grupo protetor", conforme usado no presente documento, é bem conhecido na técnica e inclui aqueles descritos em detalhes em *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene e P. G. M. Wuts, 3ª edição, John Wiley & Sons, 1999, cuja totalidade é incorporada ao presente documento a título de referência. Também estão incluídos aqueles grupos protetores especialmente adaptados para química de nucleosídeo e nucleotídeo descrita em *Current Protocols in Nucleic Acid Chemistry*, editado por Serge L. Beaucage et al. 06/2012, cuja totalidade do capítulo 2 está incorporada no presente documento a título de referência. Grupos protetores amino adequados incluem, porém, sem limitação, os descritos no presente documento e/ou nos documentos nº: WO 2018/022473, WO 2018/098264, WO 2018/223056, WO 2018/223073, WO 2018/223081, WO 2018/237194, WO 2019/032607, WO 2019/055951, e/ou WO 2019/075357, em que a descrição dos grupos protetores de cada um desses está

independentemente incorporada no presente documento a título de referência.

[088] *Indivíduo:* Conforme usado no presente documento, o termo "indivíduo" ou "indivíduo de teste" se refere a qualquer organismo ao qual um composto fornecido (por exemplo, um oligonucleotídeo fornecido) ou composição é administrada de acordo com a presente revelação, *por exemplo*, para fins experimentais, diagnósticos, profiláticos e/ou terapêuticos. Os indivíduos típicos incluem animais (*por exemplo*, mamíferos, tais como camundongos, ratos, coelhos, primatas não humanos e humanos; insetos; vermes; etc.) e plantas. Em algumas modalidades, um indivíduo é um ser humano. Em algumas modalidades, um indivíduo pode ser um que sofre de e/ou é suscetível a uma doença, distúrbio e/ou afecção.

[089] *Substancialmente:* Conforme usado no presente documento, o termo "substancialmente" se refere à condição qualitativa de exibir extensão ou grau total ou quase total de uma característica ou propriedade de interesse. Uma sequência de base que é substancialmente complementar a uma segunda sequência não é idêntica à segunda sequência, porém, é bastante ou quase idêntica à segunda sequência. Além disso, uma pessoa de habilidade comum na técnica biológica irá entender que fenômenos biológicos e químicos raramente, se é que alguma vez, irão chegar à conclusão e/ou prosseguir até a completude ou alcançar ou evitar um resultado absoluto. O termo "substancialmente" é, portanto, usado no presente documento para capturar a falta de completeza potencial inerente a muitos fenômenos biológicos e/ou químicos.

[090] *Açúcar:* O termo "açúcar" se refere a um monossacarídeo ou polissacarídeo na forma fechada e/ou aberta.

Em algumas modalidades, os açúcares são monossacarídeos. Em algumas modalidades, os açúcares são polissacarídeos. Os açúcares incluem, porém sem limitação, porções químicas de ribose, desoxirribose, pentofuranose, pentopirranose e hexopirranose. Conforme usado no presente documento, o termo "açúcar" também abrange análogos estruturais usados no lugar de moléculas de açúcar convencionais, tais como glicol, polímero, cujas formas da cadeia principal do análogo de ácido nucleico, ácido nucleico glicol ("GNA"), etc. Conforme usado no presente documento, o termo "açúcar" também abrange análogos estruturais usados no lugar de nucleotídeos naturais ou de ocorrência natural, tais como açúcares modificados e açúcares de nucleotídeo. Em algumas modalidades, um açúcar é um açúcar de RNA ou DNA (ribose ou desoxirribose). Em algumas modalidades, um açúcar é um açúcar de ribose ou desoxirribose modificado, por exemplo, modificado 2', modificado 5', etc. Conforme descrito no presente documento, em algumas modalidades, quando usados em oligonucleotídeos e/ou ácidos nucleicos, açúcares modificados podem fornecer uma ou mais propriedades, atividades desejadas, etc. Em algumas modalidades, um açúcar é, opcionalmente, ribose ou desoxirribose substituída. Em algumas modalidades, um "açúcar" se refere a uma unidade de açúcar em um oligonucleotídeo ou um ácido nucleico.

[091] *Suscetível a:* Um indivíduo que é "suscetível a" uma doença, distúrbio e/ou afecção é aquele que tem um risco mais alto de desenvolver a doença, distúrbio e/ou afecção do que um membro do público geral. Em algumas modalidades, um indivíduo que é suscetível a uma doença, distúrbio e/ou afecção é predisposto a ter essa doença,

distúrbio e/ou afecção. Em algumas modalidades, um indivíduo que é suscetível a uma doença, distúrbio e/ou afecção pode não ter sido diagnosticado com a doença, distúrbio e/ou afecção. Em algumas modalidades, um indivíduo que é suscetível a uma doença, distúrbio e/ou afecção pode apresentar sintomas da doença, distúrbio e/ou afecção. Em algumas modalidades, um indivíduo que é suscetível a uma doença, distúrbio e/ou afecção pode não apresentar sintomas da doença, distúrbio e/ou afecção. Em algumas modalidades, um indivíduo que é suscetível a uma doença, distúrbio e/ou afecção irá desenvolver a doença, distúrbio e/ou afecção. Em algumas modalidades, um indivíduo que é suscetível a uma doença, distúrbio e/ou afecção não irá desenvolver a doença, distúrbio e/ou afecção.

[092] *Agente terapêutico:* Conforme usado no presente documento, o termo "agente terapêutico", de modo geral, se refere a qualquer agente que elicitava um efeito desejado (por exemplo, um efeito biológico, clínico ou farmacológico desejado) quando administrado a um indivíduo. Em algumas modalidades, um agente é considerado um agente terapêutico se o mesmo demonstrar um efeito estatisticamente significativo através de uma população apropriada. Em algumas modalidades, uma população apropriada é uma população de indivíduos que sofre de e/ou está suscetível a uma doença, distúrbio ou afecção. Em algumas modalidades, uma população apropriada é uma população de organismos modelo. Em algumas modalidades, uma população apropriada pode ser definida por um ou mais critérios, tais como faixa etária, gênero, antecedentes genéticos, afecções clínicas pré-existentes, exposição anterior à terapia. Em algumas modalidades, um agente terapêutico é uma substância que alivia, melhora, atenua,

inibe, previne, atrasa o início de, reduz a gravidade de e/ou reduz a incidência de um ou mais sintomas ou características de uma doença, distúrbio e/ou afecção em um indivíduo quando administrada ao indivíduo em uma quantidade eficaz. Em algumas modalidades, um "agente terapêutico" é um agente que foi ou é exigido que seja aprovado por uma agência governamental antes que possa ser comercializado administração aos seres humanos. Em algumas modalidades, um "agente terapêutico" é um agente para o qual uma prescrição médica é necessária para administração aos seres humanos. Em algumas modalidades, um agente terapêutico é um composto fornecido, por exemplo, um oligonucleotídeo fornecido.

[093] *Quantidade terapeuticamente eficaz:* Conforme usado no presente documento, o termo "quantidade terapeuticamente eficaz" significa uma quantidade de uma substância (*por exemplo*, um agente, composição e/ou formulação terapêutica) que elicitava uma resposta biológica desejada quando administrada como parte de um regime terapêutico. Em algumas modalidades, uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma substância é uma quantidade que é suficiente, quando administrada a um indivíduo que sofre de ou é suscetível a uma doença, distúrbio e/ou afecção, para tratar, diagnosticar, prevenir e/ou atrasar o início da doença, distúrbio e/ou afecção. Conforme será verificado por aqueles de habilidade comum nessa técnica, a quantidade eficaz de uma substância pode variar dependendo de tais fatores, como o ponto final biológico desejado, da substância a ser entregue, da célula ou tecido-alvo, *etc.* Por exemplo, a quantidade eficaz de composto em uma formulação para tratar uma doença, distúrbio, e/ou afecção é a quantidade que alivia, ameniza, atenua, inibe,

previne, atrasa o início de, reduz a gravidade de e/ou reduz a incidência de um ou mais sintomas ou características de uma doença, distúrbio e/ou afecção. Em algumas modalidades, uma quantidade terapêuticamente eficaz é administrada em uma única dose; em algumas modalidades, múltiplas doses unitárias são necessárias para entregar uma quantidade terapêuticamente eficaz.

[094] *Tratar:* Conforme usado no presente documento, o termo "tratar", "tratamento" ou "tratando" se refere qualquer método usado para parcial ou completamente aliviar, melhorar, atenuar, inibir, prevenir, atrasar o início de, reduzir a gravidade de e/ou reduzir a incidência de um ou mais sintomas ou características de uma doença, distúrbio e/ou afecção. O tratamento pode ser administrado a um indivíduo que não apresenta sinais de uma doença, distúrbio e/ou afecção. Em algumas modalidades, o tratamento pode ser administrado a um indivíduo que apresenta apenas sinais iniciais da doença, distúrbio e/ou afecção, por exemplo para o propósito de diminuir o risco de desenvolver patologia associada à doença, distúrbio e/ou afecção.

[095] *Insaturado:* O termo "insaturado", conforme usado no presente documento, significa que uma porção química tem uma ou mais unidades de insaturação.

[096] *Tipo selvagem:* Conforme usado no presente documento, o termo "tipo selvagem" tem seu significado compreendido na técnica que se refere a uma entidade que tem uma estrutura e/ou atividade conforme encontrado na natureza em um estado ou contexto "normal" (em contraste com mutante, doente, alterado, etc.). Aqueles de habilidade comum na técnica irão observar que os genes e polipeptídeos do tipo selvagem

existem frequentemente em múltiplas formas diferentes (*por exemplo, alelos*).

[097] Para os fins desta revelação, os elementos químicos são identificados de acordo com a Tabela Periódica dos Elementos, versão CAS, *Handbook of Chemistry and Physics*, 67^a Ed., 1986-87, capa interna.

[098] Como aqueles versados na técnica vão verificar, métodos e composições descritos no presente documento que se referem aos compostos fornecidos (*por exemplo, oligonucleotídeos*) também se aplicam aos sais farmacologicamente aceitáveis de tais compostos.

Descrição de Certas Modalidades

[099] Oligonucleotídeos são ferramentas úteis para uma ampla variedade de aplicações. Por exemplo, oligonucleotídeos de HTT são úteis em aplicações terapêuticas, diagnósticas e de busca, que incluem o tratamento de uma variedade de afecções, distúrbios e doenças relacionadas à HTT, inclusive Doença de Huntington. O uso de ácidos nucleicos de ocorrência natural (*por exemplo, DNA ou RNA não modificado*) é limitado, por exemplo, por sua suscetibilidade a endo e exonucleases. Dessa forma, várias contrapartidas sintéticas foram desenvolvidas para contornar essas deficiências e/ou para melhorar mais as várias propriedades e atividades. Essas incluem oligonucleotídeos sintéticos que contêm modificações químicas, por exemplo, modificações de base, modificações de açúcar, modificações de cadeia principal, etc., que, entre outros aspectos, tornam essas moléculas menos suscetíveis à degradação e aprimoram outras propriedades e/ou atividades. A partir de um ponto de vista estrutural, modificações em

ligações internucleotídicas podem introduzir quiralidade, e certas propriedades podem ser afetadas pelas configurações de átomos de fósforo de ligação de oligonucleotídeos. Por exemplo, a afinidade de ligação, ligação de sequência específica ao RNA complementar, estabilidade para nucleases, clivagem de ácidos nucleicos de HTT-alvo, entrega, farmacocinética, etc., podem ser afetadas por, entre outros, quiralidade de átomos de fósforo de ligação de cadeia principal. Entre outras coisas, a presente revelação fornece tecnologias para controlar e/ou utilizar vários elementos estruturais, por exemplo, modificações de açúcar e modelos das mesmas, modificações de nucleobase e modelos das mesmas, ligações internucleotídicas modificadas e modelos das mesmas, estereoquímica de fósforo de ligação e modelos da mesma, porções químicas adicionais (porções químicas que não estão tipicamente em uma cadeia oligonucleotídica) e modelos das mesmas, etc., e várias combinações de um ou mais ou dentre tais elementos estruturais, em oligonucleotídeos.

[100] Em algumas modalidades, oligonucleotídeos fornecidos são oligonucleotídeos que alvejam HTT, e podem reduzir níveis de transcritos de HTT mutante e/ou um ou mais produtos codificados pelos mesmos. Tais oligonucleotídeos são particularmente úteis para prevenir e/ou tratar afecções, distúrbios e/ou doenças relacionadas à HTT, inclusive Doença de Huntington.

[101] Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT compreende uma sequência que é completa ou substancialmente idêntica ou é completa ou substancialmente complementar a 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, tipicamente 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22,

23, 24, 25 ou mais, bases contíguas de uma sequência genômica de HTT ou um transcrito da mesma (por exemplo, pré-mRNA, mRNA, etc.). Aqueles versados na técnica verificarão que um "oligonucleotídeo de HTT" pode ter uma sequência nucleotídica que é idêntica (ou substancialmente idêntica) ou complementar (ou substancialmente complementar) a uma sequência de base de HTT (por exemplo, uma sequência genômica, uma sequência de transcrito, uma sequência de mRNA, etc.) ou uma porção da mesma.

[102] Em algumas modalidades, a presente revelação fornece um oligonucleotídeo de HTT conforme revelado no presente documento, por exemplo, em uma Tabela, ou um oligonucleotídeo de HTT que tem uma sequência de base que compreende pelo menos 10 bases contíguas de um oligonucleotídeo revelado no presente documento.

[103] Em algumas modalidades, a presente revelação fornece um oligonucleotídeo de HTT que tem uma sequência de base revelada no presente documento, por exemplo, em uma Tabela, ou uma porção da mesma que compreende pelo menos 10 bases contíguas, em que o oligonucleotídeo de HTT é estereoaleatório ou não quiralmemente controlado.

[104] Em algumas modalidades, ligações internucleotídicas de um oligonucleotídeo compreendem ou consistem em 1-5, 1-10, 1-15, 1-20, 1-25, 1-30, 1-40, 1-50, ou 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 ou mais ligações internucleotídicas quiralmemente controladas. Em algumas modalidades, uma composição de oligonucleotídeo da presente revelação compreende oligonucleotídeos da mesma constituição, em que uma ou mais ligações internucleotídicas são quiralmemente controladas e uma

ou mais ligações internucleotídicas são estereoaleatórias (não quiralmemente controladas). Em algumas modalidades, a presente revelação fornece uma composição de oligonucleotídeo de HTT, em que os oligonucleotídeos de HTT compreendem pelo menos uma ligação internucleotídica quiralmemente controlada. Em algumas modalidades, a presente revelação fornece uma composição de oligonucleotídeo de HTT, em que os oligonucleotídeos de HTT são estereoaleatórios ou não quiralmemente controlados. Em algumas modalidades, em um oligonucleotídeo de HTT, pelo menos uma ligação internucleotídica é estereoraleatória e pelo menos uma ligação internucleotídica é quiralmemente controlada.

[105] Em algumas modalidades, ligações internucleotídicas de um oligonucleotídeo compreendem ou consistem em uma ou mais ligações internucleotídicas negativamente carregadas (por exemplo, ligações internucleotídicas de fosforotioato, ligações de fosfato naturais, etc.). Em algumas modalidades, ligações internucleotídicas de um oligonucleotídeo compreendem ou consistem em uma ou mais ligações internucleotídicas negativamente carregadas quirais (por exemplo, ligações internucleotídicas de fosforotioato, etc.). Em algumas modalidades, ligações internucleotídicas de um oligonucleotídeo compreendem ou consistem em uma ou mais ligações internucleotídicas não carregadas negativamente. Em algumas modalidades, ligações internucleotídicas de um oligonucleotídeo compreendem ou consistem em uma ou mais ligações internucleotídicas quirais neutras. Em algumas modalidades, a presente revelação pertence a um oligonucleotídeo de HTT que compreende pelo menos uma ligação

internucleotídica neutra ou não carregada negativamente, conforme descrito na presente revelação.

HTT

[106] Em algumas modalidades, HTT se refere a um gene ou um produto de gene do mesmo (que inclui, porém, sem limitação, um ácido nucleico, que inclui, porém, sem limitação, um DNA ou RNA, ou uma proteína de tipo selvagem ou mutante codificada pelo mesmo), de qualquer espécie, e que também pode ser conhecida como: HTT, HD, IT15, huntingtina, Huntingtina ou LOMARS; IDs externas: OMIM: 613004, MGI: 96067, HomoloGene: 1593, GeneCards: HTT; Espécie: Humana: Entrez: 3064; Ensembl: ENSG00000197386; UniProt: P42858; RefSeq (mRNA): NM_002111; RefSeq (proteína): NP_002102; Localização (UCSC): Chr 4: 3,04 - 3,24 Mb; Espécie: Camundongo: Entrez: 15194; Ensembl: ENSMUSG00000029104; UniProt: P42859; RefSeq (mRNA): NM_010414; RefSeq (proteína): NP_034544; Localização (UCSC): Chr 5: 34,76 a 34,91 Mb. Sequências de HTT adicionais, inclusive variantes das mesmas, de seres humanos, camundongo, rato, macaco, etc., estão prontamente disponíveis àqueles versados na técnica. Em algumas modalidades, HTT é uma HTT de ser humano ou camundongo, que é de tipo selvagem ou mutante.

[107] Em algumas modalidades, uma proteína de HTT é não modificada ou modificada. Em algumas modalidades, uma proteína de HTT tem qualquer uma ou mais modificações dentre: 9 N6-acetilisina; 176 N6-acetilisina; 234 N6-acetilisina; 343 N6-acetilisina; 411 fosfo-serina; 417 fosfo-serina; 419 fosfo-serina; 432 fosfo-serina; 442 N6-acetilisina; 640 fosfo-serina; 643 fosfo-serina; 1179 fosfo-serina; 1199 fosfo-serina; 1870 fosfo-serina; ou 1874 fosfo-serina.

[108] Sem desejar estar vinculado a nenhuma teoria particular, a presente revelação nota que uma mutação (por exemplo, uma expansão de repetição de CAG) em HTT é supostamente um fator principal em doenças e distúrbios, tal como a Doença de Huntington.

[109] Em algumas modalidades, uma HTT mutante é designada mHTT, muHTT, m HTT, mu HTT, MU HTT ou semelhantes, em que m ou mu indicam mutante. Em algumas modalidades, uma HTT de tipo selvagem é designada HTT de tipo selvagem, wtHTT, wt HTT, WT HTT, WHTT, ou semelhantes, em que wt indica tipo selvagem. Em algumas modalidades, uma HTT mutante compreende uma região de repetição de CAG expandida (por exemplo, 36-121, 36-250, 37-121, 40-121, repetições ou mais). Em algumas modalidades, uma HTT mutante compreende um alelo mutante de um ou mais SNP (o alelo no mesmo cromossomo ou fita de DNA fita que as repetições de CAG expandidas). Em algumas modalidades, uma HTT mutante compreende tanto uma região de repetição de CAG expandida quanto um alelo mutante de um SNP particular na mesma fita cromossômica.

[110] Em algumas modalidades, uma HTT humana é designada hHTT. Em algumas modalidades, uma HTT mutante é designada mHTT. Em algumas modalidades, quando um camundongo é utilizado, uma HTT de camundongo pode ser denominada mHTT, como aqueles versados na técnica vão verificar.

[111] Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT é complementar a uma porção de uma sequência de ácido nucleico de HTT, por exemplo, uma sequência de gene HTT, uma sequência de mRNA de HTT, etc. Em algumas modalidades, a sequência de base de tal porção é característica de HTT em que nenhuma outra sequência genômica ou de

transcrição tem a mesma sequência como a porção. Em algumas modalidades, uma porção de um gene que é complementar a um oligonucleotídeo é denominada a sequência-alvo do oligonucleotídeo.

[112] Em algumas modalidades, uma sequência de gene HTT (ou uma porção da mesma, por exemplo, complementar a um oligonucleotídeo de HTT) é uma sequência de gene HTT (ou uma porção da mesma) conhecida na técnica ou relatada na literatura. Certas sequências de nucleotídeos e aminoácidos de uma HTT humana podem ser encontradas em fontes públicas, por exemplo, um ou mais bancos de dados publicamente disponíveis, por exemplo, GenBank, UniProt, OMEVI, etc. Aqueles versados na técnica verificarão que, por exemplo, quando uma sequência de ácido nucleico descrita pode ser ou incluir uma sequência genômica, transcritos, produtos de splicing e/ou proteínas codificadas, etc., podem ser prontamente verificados a partir de tal sequência genômica.

[113] Em algumas modalidades, um gene HTT (ou uma porção do mesmo com uma sequência complementar a um oligonucleotídeo de HTT) inclui um polimorfismo de nucleotídeo único ou SNP. Diversos SNPs de HTT foram relatados e podem ser encontrados, por exemplo, em NCBI dbSNP (consultar, por exemplo, www.ncbi.nlm.nih.gov/snp). Exemplos sem limitação de SNPs dentro do gene HTT podem ser encontrados no acesso de NCBI dbSNP, e incluem, por exemplo, aqueles descritos no presente documento. Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT alveja um alelo de SNP que está no mesmo cromossomo que (por exemplo, na fase com) a expansão de repetição de CAG e não presente no alelo de tipo selvagem (que não compreende a expansão de repetição de CAG).

[114] A Doença de Huntington (HD) é um distúrbio neurodegenerativo relatadamente causado por uma mutação do gene HTT (huntingtina). Alteração desse gene amplamente expresso único resulta, relatadamente, em um distúrbio neurodegenerativo progressivo com um grande número de sintomas característicos. Em algumas modalidades, uma mutação relacionada à HD é uma expansão de uma região de repetição de CAG no gene HTT, em que uma expansão maior resulta, relatadamente, em maior gravidade da doença e uma idade de início anterior. A mutação resulta, relatadamente, em uma variedade de sintomas motores, emocionais e cognitivos, e resulta na formação de agregados de huntingtina no cérebro.

[115] A expansão de CAG resulta, relatadamente, na expansão de um trato de poliglutamina na proteína huntingtina, uma proteína de 350 kDa (Huntington Disease Collaborative Research Group, 1993. Cell. 72:971-83). Os tamanhos de alelo de HD normal e expandido se mostraram, relatadamente, por exemplo, repetições de CAG 6-37 e CAG 35-121 ou mais longas, respectivamente. Sequências de repetição mais longas estão relatadamente associadas ao início de doença anterior. A ausência de um fenótipo de HD em indivíduos excluídos para uma cópia de huntingtina, ou a gravidade aumentada de doença naqueles homozigóticos para a expansão relatadamente sugere que a mutação não resulta em uma perda de função (Trottier et al., 1995, Nature Med., 10:104-110). A desregulação transcricional e perda de função de proteínas coativadoras transcricionais estiveram relatadamente implicadas em patogênese de HD. Huntingtina mutante foi relatadamente mostrada especificamente para romper a

transcrição dependente de ativador nos estágios iniciais de patogênese de HD (Dunah et al., 2002. Science 296:2238-2243).

[116] Em um relato a perfilagem de gene de sangue humano identificou 322 mRNAs que mostram expressão significativamente alterada em amostras sanguíneas de HD, conforme comparado com indivíduos normais ou pré-sintomáticos. Expressão de genes marcadores foi alterada substancialmente de maneira similar em amostras de cérebro post-mortem de HD caudada, o que sugere que a regulação ascendente de genes em amostras sanguíneas reflete mecanismos de doença encontrados no cérebro. Monitoramento de expressão de gene pode fornecer um método sensível e quantitativo para monitorar a progressão da doença, especialmente nos estágios iniciais da doença tanto em modelos animais quanto pacientes humanos (Borovecki et al., 2005, Proc. Natl. Acad. Sci. E.U.A. 102:11023-11028).

[117] Doença de Huntington foi relatada como um distúrbio dominante autossômico, com um início geralmente na meia-idade, embora casos de início desde a infância até mais de 70 anos de idade tenham sido documentados. Uma idade de início anterior é relatadamente associada à herança paterna, em que 70% dos casos em jovens são herdados através do pai.

[118] Em algumas modalidades, sintomas de Doença de Huntington têm um componente emocional, motor e cognitivo. Um sintoma, coreia é um recurso característico do distúrbio motor e é definido como movimentos espontâneos excessivos que são irregularmente temporizados, aleatoriamente distribuídos e abruptos. Pode variar desde quase imperceptível até grave. Outros sintomas ou anormalidades frequentemente observadas incluem distonia, rigidez, bradicinesia, disfunção ocular-motora, tremor, etc. Distúrbios de movimento voluntário como

sintomas incluem descoordenação motora fina, disartria e disfagia. Distúrbios ou sintomas emocionais normalmente incluem depressão e irritabilidade, e o componente cognitivo compreende demência subcortical (Mangiarini et al. 1996. Cell 87:493-506). Reporta-se que alterações em cérebros com HD são disseminadas e incluem perda neuronal e gliose, particularmente no córtex e corpo estriado (Vonsattel e DiFiglia. 1998. J. Neuropathol. Exp. Neurol. 57:369-384).

[119] Certas informações relacionadas à HTT e às afecções, distúrbios ou doenças relacionadas à HTT foram relatadas, por exemplo, em: Kremer et al. 1994. N. E. J. Med. 330: 1401; Kordasiewicz et al. 2012 Neuron 74: 1031-1044; Carroll et al. 2011 Mol. Ther. 19: 2178-2185; Warby et al. 2009 Am. J. Hum. Genet. 84: 351-366; Pfister et al. 2009 Current Biol. 19: 774-778; Kay et al. 2015 Mol. Ther. 23: 1759-1771; Kay et al. 2014 Clin. Genet. 86: 29-36; Lee et al. 2015. Am. J. Hum. Genet. 97: 435-444; Skotte et al. 2014. PLOS ONE 9: e107434; Southwell et al. 2014. Mol. Ther. 22: 2093-2106; Publicações de Patente nº AU2017276286 e AU2007210038; Publicações de Patente nº EP3277814 e EP3210633; Publicação de Patente Internacional nº WO2018145009; e Publicação de Patente nº US20180273945.

[120] Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT que tem capacidade para diminuir o nível, a atividade e/ou a expressão de um gene HTT é útil em um método para prevenir ou tratar uma afecção, distúrbio ou doença relacionada à HTT, por exemplo, Doença de Huntington, e/ou atrasar o início e/ou a gravidade de um ou mais sintomas da Doença de Huntington.

Em algumas modalidades, a presente revelação fornece

métodos para prevenir ou tratar uma afecção, distúrbio ou doença relacionada à HTT, administrando-se a um indivíduo que sofre de ou é suscetível a tal afecção, distúrbio ou doença uma quantidade terapêuticamente eficaz de um oligonucleotídeo de HTT fornecido ou uma composição do mesmo. Em algumas modalidades, uma composição é uma composição de oligonucleotídeo quiralmemente controlada.

Oligonucleotídeos de HTT

[121] Entre outras coisas, a presente revelação fornece oligonucleotídeos de vários projetos, que podem compreender várias nucleobases e modelos das mesmas, açúcares e modelos dos mesmos, ligações internucleotídicas e modelos das mesmas, e/ou porções químicas adicionais e modelos das mesmas, conforme descrito na presente revelação. Em algumas modalidades, os oligonucleotídeos fornecidos são oligonucleotídeos de HTT. Em algumas modalidades, oligonucleotídeos de HTT fornecidos podem direcionar uma diminuição na expressão, no nível e/ou na atividade de um gene HTT e/ou um ou mais de seus produtos (por exemplo, transcrições, mRNA, proteínas, etc.). Em algumas modalidades, oligonucleotídeos de HTT fornecidos podem direcionar uma diminuição na expressão, no nível e/ou na atividade de um gene HTT e/ou um ou mais de seus produtos em qualquer célula de um indivíduo ou paciente. Em algumas modalidades, uma célula é uma célula qualquer que normalmente expressa HTT ou produz proteína de HTT. Em algumas modalidades, oligonucleotídeos de HTT fornecidos podem direcionar uma diminuição na expressão, no nível e/ou na atividade de um gene-alvo HTT ou um produto de gene e tem uma sequência de base que consiste ou compreende uma porção (por exemplo, uma extensão de 10, 11, 12, 13, 14,

15, 16, 17, 18, 19 ou mais bases contíguas) da sequência de base de um oligonucleotídeo de HTT revelado no presente documento, e o oligonucleotídeo compreende pelo menos uma modificação de ocorrência não natural de uma base, açúcar e/ou ligação internucleotídica.

[122] Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT compreende uma ou mais porções químicas de carboidrato. Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT compreende uma ou mais porções químicas de lipídio. Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT compreende uma ou mais porções químicas de alvejamento. Exemplos sem limitação de tais porções químicas adicionais que podem ser conjugadas em uma cadeia oligonucleotídica são descritos no presente documento.

[123] Em algumas modalidades, oligonucleotídeos fornecidos podem direcionar uma diminuição na expressão, nível e/ou atividade de um gene-alvo, por exemplo, um gene-alvo HTT, ou um produto do mesmo. Em algumas modalidades, oligonucleotídeos fornecidos podem direcionar uma diminuição na expressão, nível e/ou atividade de um gene-alvo HTT ou um produto do mesmo através de *knockdown* mediado por RNase H. Em algumas modalidades, oligonucleotídeos fornecidos podem direcionar uma diminuição na expressão, nível e/ou atividade de um gene-alvo HTT ou um produto do mesmo bloqueando-se estericamente a tradução após ligação a um mRNA de gene-alvo HTT, e/ou alterando ou interferindo-se no splicing de mRNA. No entanto, independentemente, a presente revelação não se limita nenhum mecanismo particular. Em algumas modalidades, a presente revelação fornece oligonucleotídeos, composições, métodos, etc., que têm capacidade para operar através de

interferência de RNA de fita dupla, interferência de RNA de fita simples, *knockdown* mediado por RNase H, impedimento estérico de tradução ou uma combinação de dois ou mais dos tais mecanismos.

[124] Em algumas modalidades, oligonucleotídeos de HTT são oligonucleotídeos antissenso (ASOs), em que são oligonucleotídeos que têm uma sequência de base que é antissenso (por exemplo, complementar) a uma sequência de HTT-alvo. Em algumas modalidades, oligonucleotídeos de HTT são siRNAs de fita dupla. Em algumas modalidades, oligonucleotídeos de HTT são siRNAs de fita simples. Oligonucleotídeos fornecidos e composições dos mesmos podem ser utilizados para diversos fins. Por exemplo, oligonucleotídeos de HTT fornecidos podem ser coadministrados ou ser usados como parte de um regime de tratamento juntamente com um ou mais tratamentos para Doença de Huntington ou um sintoma da mesma, que incluem, porém, sem limitação: aptâmeros, lncRNAs, inibidores de lncRNA, anticorpos, peptídeos, moléculas pequenas, outros oligonucleotídeos para HTT ou outros alvos, e/ou outros agentes que têm capacidade para inibir a expressão de um transcrito de HTT, reduzir o nível e/ou a atividade de um produto de gene HTT e/ou inibir a expressão de um gene ou reduzir um produto de gene do mesmo que aumenta a expressão, atividade e/ou nível de um transcrito de HTT ou um produto de gene HTT, ou um gene ou produto de gene que está associado a um distúrbio relacionado à HTT.

[125] Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo, por exemplo, um oligonucleotídeo de HTT, compreende um elemento estrutural ou uma porção do mesmo, descrito no presente documento, por exemplo, em uma Tabela. Em

algumas modalidades, um oligonucleotídeo, por exemplo, um oligonucleotídeo de HTT, compreende uma sequência de base (ou uma porção da mesma), uma modificação química ou um modelo de modificações químicas (ou uma porção das mesmas), e/ou um formato ou uma porção do mesmo descritos no presente documento. Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo, por exemplo, um oligonucleotídeo de HTT, compreende a sequência de base (ou uma porção da mesma), modelo de modificações químicas (ou uma porção das mesmas), e/ou um formato de um oligonucleotídeo revelado no presente documento, por exemplo, na Tabela 1 ou nas Figuras, ou de outra forma revelado no presente documento. Em algumas modalidades, tais oligonucleotídeos, por exemplo, oligonucleotídeos de HTT reduzem expressão, nível e/ou atividade de um gene, por exemplo, um gene HTT, ou um produto de gene do mesmo.

[126] Entre outras coisas, oligonucleotídeos fornecidos podem hibridizar em seus ácidos nucleicos de HTT-alvo (por exemplo, pré-mRNA, mRNA maduro, etc.). Por exemplo, em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT pode hibridizar em um ácido nucleico de HTT derivado de uma fita de DNA (qualquer fita do gene HTT). Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT pode hibridizar em um transcrito de HTT. Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT pode hibridizar em um ácido nucleico de HTT em qualquer estágio de processamento de RNA, que inclui, porém, sem limitação um pré-mRNA ou um mRNA maduro. Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT pode hibridizar em qualquer elemento de um ácido nucleico de HTT ou seu complemento, que inclui, porém, sem limitação: uma região promotora, uma região intensificadora, uma região de parada transcricional, um sinal

de partida transcricional, um sinal de parada de tradução, uma região codificante, uma região não codificante, um éxon, um íntron, uma junção de íntron/éxon ou éxon/íntron, a UTR 5' ou a UTR 3'.

[127] Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo hibridiza em duas ou mais variantes de transcrições derivadas de uma fita de sentido. Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT hibridiza em duas ou mais variantes de HTT derivadas da fita de sentido. Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT hibridiza em todas as variantes de HTT derivadas da fita de sentido. Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT hibridiza em duas ou mais variantes de HTT derivadas da fita antissenso. Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT hibridiza em todas as variantes de HTT derivadas da fita antissenso.

[128] Em algumas modalidades, um alvo de HTT de um oligonucleotídeo de HTT é um RNA de HTT que não é um mRNA.

[129] Em algumas modalidades, oligonucleotídeos de HTT contêm níveis aumentados de um ou mais isótopos. Em algumas modalidades, os oligonucleotídeos fornecidos são identificados, por exemplo, por um ou mais isótopos de um ou mais elementos, por exemplo, hidrogênio, carbono, nitrogênio, etc. Em algumas modalidades, os oligonucleotídeos fornecidos nas composições fornecidas, por exemplo, os oligonucleotídeos de uma pluralidade de uma composição, compreendem modificações de base, modificações de açúcar e/ou modificações de ligação internucleotídica, em que os oligonucleotídeos contêm um nível enriquecido de deutério. Em algumas modalidades, os oligonucleotídeos fornecidos são identificados com deutério (substituindo $-^1\text{H}$ por $-^2\text{H}$) em uma ou mais posições. Em algumas

modalidades, um ou mais ^1H de uma cadeia oligonucleotídica ou qualquer porção química conjugada na cadeia oligonucleotídica (por exemplo, uma porção química de alvejamento, etc.) é substituído por ^2H . Tais oligonucleotídeos podem ser usados em composições e métodos descritos no presente documento.

[130] Em algumas modalidades, a presente revelação fornece uma composição de oligonucleotídeo que compreende uma pluralidade de oligonucleotídeos que:

1) têm uma sequência de base comum complementar a uma sequência-alvo (por exemplo, uma sequência-alvo de HTT) em uma transcrição; e

2) compreendem uma ou mais porções químicas de açúcar modificadas e/ou ligações internucleotídicas modificadas.

[131] Em algumas modalidades, os oligonucleotídeos, por exemplo, oligonucleotídeos de HTT, que têm uma sequência de base comum podem ter o mesmo padrão de modificações de nucleosídeo, por exemplo, modificações de açúcar, modificações de base, etc. Em algumas modalidades, um padrão de modificações de nucleosídeo pode ser representado por uma combinação de localizações e modificações. Em algumas modalidades, um modelo de ligações de cadeia principal compreende locais e tipos (por exemplo, fosfato, fosforotioato, fosforotioato substituído, etc.) de cada ligação internucleotídica.

[132] Em algumas modalidades, uma ligação internucleotídica modificada tem uma estrutura de Fórmula I. Em algumas modalidades, uma ligação internucleotídica modificada tem uma estrutura de Fórmula I-a. Em algumas modalidades, uma ligação internucleotídica tem a estrutura de Fórmula I, I-a, I-1, I-c, I-n-1, I-n-2, I-n-3, I-n-4, II, II-

a-1, II-a-2, II-b-1, II-b-2, II-c-1, II-c-2, II-d-1, ou II-d-2, ou uma forma de sal da mesma.

[133] Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT compreende uma ou mais ligações internucleotídicas, em que cada uma delas tem, independentemente, a estrutura de Fórmula I, I-a, I-1, I-c, I-n-1, I-n-2, I-n-3, I-n-4, II, II-a-1, II-a-2, II-b-1, II-b-2, II-c-1, II-c-2, II-d-1, ou II-d-2.

[134] Em algumas modalidades, oligonucleotídeos de uma pluralidade, por exemplo, nas composições fornecidas, são do mesmo tipo de oligonucleotídeo. Em algumas modalidades, oligonucleotídeos de um tipo de oligonucleotídeo têm um modelo comum de modificações de açúcar. Em algumas modalidades, oligonucleotídeos de um tipo de oligonucleotídeo têm um modelo comum de modificações de base. Em algumas modalidades, oligonucleotídeos de um tipo de oligonucleotídeo têm um modelo comum de modificações de nucleosídeo. Em algumas modalidades, oligonucleotídeos de um tipo de oligonucleotídeo têm a mesma constituição. Em algumas modalidades, os oligonucleotídeos de um tipo de oligonucleotídeo são idênticos. Em algumas modalidades, oligonucleotídeos de uma pluralidade são idênticos. Em algumas modalidades, oligonucleotídeos de uma pluralidade compartilham a mesma constituição.

[135] Em algumas modalidades, conforme exemplificado no presente documento, oligonucleotídeos, por exemplo, oligonucleotídeos de HTT, são quirais controlados, que compreendem uma ou mais ligações internucleotídicas quiralmente controladas. Em algumas modalidades, oligonucleotídeos fornecidos são estereoquimicamente puros. Em

algumas modalidades, oligonucleotídeos fornecidos são substancialmente separados dos outros estereoisômeros.

[136] Em algumas modalidades, oligonucleotídeos, por exemplo, oligonucleotídeos de HTT, compreendem uma ou mais nucleobases modificadas, um ou mais açúcares modificados, e/ou uma ou mais ligações internucleotídicas modificadas.

[137] Em algumas modalidades, oligonucleotídeos, por exemplo, oligonucleotídeos de HTT, compreendem um ou mais açúcares modificados. Em algumas modalidades, oligonucleotídeos da presente revelação compreendem uma ou mais nucleobases modificadas. Várias modificações podem ser introduzidas em um açúcar e/ou nucleobase, de acordo com a presente revelação. Por exemplo, em algumas modalidades, uma modificação é uma modificação descrita no documento nº U.S. 9006198. Em algumas modalidades, uma modificação é uma modificação descrita nos documentos nº U.S. 9394333, U.S. 9744183, U.S. 9605019, U.S. 9982257, U.S. 20170037399, U.S. 20180216108, U.S. 20180216107, U.S. 9598458, WO 2017/062862, WO 2018/067973, WO 2017/160741, WO 2017/192679, WO 2017/210647 ou WO 2018/098264, em que as modificações de açúcar, base e ligação internucleotídica de cada um desses está independentemente incorporada no presente documento a título de referência.

[138] Conforme usado na presente revelação, em algumas modalidades, um ou mais é um. Em algumas modalidades, "um ou mais" consiste em dois. Em algumas modalidades, "um ou mais" consiste em três. Em algumas modalidades, "um ou mais" consiste em quatro. Em algumas modalidades, "um ou mais" consiste em cinco. Em algumas modalidades, "um ou mais" consiste em seis. Em algumas modalidades, "um ou mais" consiste

em sete. Em algumas modalidades, "um ou mais" consiste em oito. Em algumas modalidades, "um ou mais" consiste em nove. Em algumas modalidades, "um ou mais" consiste em dez. Em algumas modalidades, "um ou mais" consiste em pelo menos um. Em algumas modalidades, "um ou mais" consiste em pelo menos dois. Em algumas modalidades, "um ou mais" consiste em pelo menos três. Em algumas modalidades, "um ou mais" consiste em pelo menos quatro. Em algumas modalidades, "um ou mais" consiste em pelo menos cinco. Em algumas modalidades, "um ou mais" consiste em pelo menos seis. Em algumas modalidades, "um ou mais" consiste em pelo menos sete. Em algumas modalidades, "um ou mais" consiste em pelo menos oito. Em algumas modalidades, "um ou mais" consiste em pelo menos nove. Em algumas modalidades, "um ou mais" consiste em pelo menos dez.

[139] Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT é ou compreende um oligonucleotídeo de HTT descrito em uma Tabela ou Figura.

[140] Conforme demonstrado na presente revelação, em algumas modalidades, um oligonucleotídeo fornecido (por exemplo, um oligonucleotídeo de HTT) é caracterizado pelo fato de que, quando está em contato com a transcrição em um sistema de *knockdown*, *knockdown* de seu alvo (por exemplo, uma transcrição de HTT para um oligonucleotídeo de HTT, uma transcrição de HTT mutante que compreende repetições de CAG expandidas, etc.) é melhorado em relação àquele observado sob condições de referência (por exemplo, selecionadas dentre o grupo que consiste em ausência da composição, presença de uma composição de referência e combinações das mesmas). Em algumas modalidades, *knockdown* é aumentado em 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%,

ou 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000 vezes ou mais.

[141] Em algumas modalidades, oligonucleotídeos são fornecidos como formas de sal. Em algumas modalidades, oligonucleotídeos são fornecidos como sais que compreendem ligações internucleotídicas negativamente carregadas (por exemplo, ligações internucleotídicas de fosforotioato, ligações de fosfato natural, etc.) que existem como suas formas de sal. Em algumas modalidades, oligonucleotídeos são fornecidos como sais farmaceuticamente aceitáveis. Em algumas modalidades, oligonucleotídeos são fornecidos como sais de metal. Em algumas modalidades, oligonucleotídeos são fornecidos como sais de sódio. Em algumas modalidades, oligonucleotídeos são fornecidos como sais de metal, por exemplo, sais de sódio, em que cada ligação internucleotídica negativamente carregada está independentemente em uma forma de sal (por exemplo, para sais de sódio, $-O-P(O)(SNa)-O-$ para uma ligação internucleotídica de fosforotioato, $-O-P(O)(ONa)-O-$ para uma ligação de fosfato natural, etc.).

[142] Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT ou uma composição de oligonucleotídeo de HTT é quiralmente controlada (por exemplo, estereopura).

[143] Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT ou um oligonucleotídeo de HTT é estereoaleatório.

[144] Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT alveja SNP de HTT rs362272, rs362273, rs362273, rs362307, rs362331 ou rs363099.

[145] Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT alveja SNP rs362272 e tem uma sequência de base que compreende: ACATAGAGGACGCCGTGCAG, AGAGGACGCCGTGCAGGGCT, ATAGAGGACGCCGTGCAGGG, CACATAGAGGACGCCGTGCA, CATAGAGGACGCCGTGCAGG, GCACATAGAGGACGCCGTGC, ou TAGAGGACGCCGTGCAGGGC, em que cada T pode ser independentemente substituída por U ou vice-versa.

[146] Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT alveja SNP rs362273 e tem uma sequência de base que compreende: AGCTGCTGCTACAGATCAAC, AGCTGCTGCTGCAGATCAAC, GTTGATCTGTAGCAGCAGCT, GTTGATCTGTAGCAGCAGCT, GTTGATCTGTAGCAGCAGCT, ou TTGATCTGTAGCAGCAGCT, em que cada T pode ser independentemente substituída por U ou vice-versa.

[147] Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT alveja SNP rs362273 e tem uma sequência de base que compreende: GTTGATCTGTAGCAGCAGCT, em que cada T pode ser independentemente substituída por U ou vice-versa.

[148] Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT alveja SNP rs362307 e tem uma sequência de base que compreende: CACAAGGGCACAGACTTCCA, GGCACAAGGGCACAGAC, GGCACAAGGGCACAGACT, GGCACAAGGGCACAGACTT, ou GGCACAAGGGCACAGACTTC, em que cada T pode ser independentemente substituída por U ou vice-versa.

[149] Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT alveja SNP rs362331 e tem uma sequência de base que compreende: AGTGACACAGTAGATGAGG, GTGCACACAGTAGATGAGGG, ou TGCACACAGTAGATGAGGGA, em que cada T pode ser independentemente substituída por U ou vice-versa.

[150] Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT alveja SNP rs363099 e tem uma sequência de base que compreende: AAGGCTGAGCGGAGAAACCC, AGGCTGAGCGGAGAAACCT, CAAGGCTGAGCGGAGAAACC, CTGAGCGGAGAAACCCTCCA, GCTGAGCGGAGAAACCCTCC, GGCTGAGCGGAGAAACCCTC, ou TGAGCGGAGAAACCCTCAA, em que cada T pode ser independentemente substituída por U ou vice-versa.

[151] Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT alveja SNP rs362272 e tem uma sequência de base que é: ACATAGAGGACGCCGTGCAG, AGAGGACGCCGTGCAGGGCT, ATAGAGGACGCCGTGCAGGG, CACATAGAGGACGCCGTGCA, CATAGAGGACGCCGTGCAGG, GCACATAGAGGACGCCGTGC, ou TAGAGGACGCCGTGCAGGGC, em que cada T pode ser independentemente substituída por U ou vice-versa.

[152] Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT alveja SNP rs362273 e tem uma sequência de base que é: AGCTGCTGCTACAGATCAAC, AGCTGCTGCTGCAGATCAAC, GGTTGATCTGTAGCAGCAGCT, GTTGATCTGTAGCAGCAGCT, GTTGATCTGTAGCAGCAGCT, ou TTGATCTGTAGCAGCAGCT, em que cada T pode ser independentemente substituída por U ou vice-versa.

[153] Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT alveja SNP rs362273 e tem uma sequência de base que é: GTTGATCTGTAGCAGCAGCT, em que cada T pode ser independentemente substituída por U ou vice-versa.

[154] Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT alveja SNP rs362307 e tem uma sequência de base que é: CACAAGGGCACAGACTTCCA, GGCACAAGGGCACAGAC, GGCACAAGGGCACAGACT, GGCACAAGGGCACAGACTT, ou GGCACAAGGGCACAGACTTC, em que cada T pode ser independentemente substituída por U ou vice-versa.

[155] Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT alveja SNP rs362331 e tem uma sequência de base que é: AGTGCACACAGTAGATGAGG, GTGCACACAGTAGATGAGGG, ou TGCACACAGTAGATGAGGGA, em que cada T pode ser independentemente substituída por U ou vice-versa.

[156] Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT alveja SNP rs363099 e tem uma sequência de base que é: AAGGCTGAGCGGAGAAACCC, AGGCTGAGCGGAGAAACCCT, CAAGGCTGAGCGGAGAAACC, CTGAGCGGAGAAACCCTCCA, GCTGAGCGGAGAAACCCTCC, GGCTGAGCGGAGAAACCCTC, ou TGAGCGGAGAAACCCTCAA, em que cada T pode ser independentemente substituída por U ou vice-versa.

[157] Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT alveja SNP rs362272 e tem uma sequência de base que compreende pelo menos 15 bases contíguas, inclusive a posição do SNP, de: ACATAGAGGACGCCGTGCAG, AGAGGACGCCGTGCAGGGCT, ATAGAGGACGCCGTGCAGGG, CACATAGAGGACGCCGTGCA, CATAGAGGACGCCGTGCAGG, GCACATAGAGGACGCCGTGC, ou TAGAGGACGCCGTGCAGGGC, em que cada T pode ser independentemente substituída por U ou vice-versa.

[158] Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT alveja SNP rs362273 e tem uma sequência de base que compreende pelo menos 15 bases contíguas, inclusive a posição do SNP, de: AGCTGCTGCTACAGATCAAC, AGCTGCTGCTGCAGATCAAC, GGTTGATCTGTAGCAGCAGCT, GTTGATCTGTAGCAGCAGCT, GTTGATCTGTAGCAGCAGCT, ou TTGATCTGTAGCAGCAGCT, em que cada T pode ser independentemente substituída por U ou vice-versa.

[159] Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT alveja SNP rs362273 e tem uma sequência

de base que compreende pelo menos 15 bases contíguas, inclusive a posição do SNP, de: GTTGATCTGTAGCAGCAGCT, em que cada T pode ser independentemente substituída por U ou vice-versa.

[160] Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT alveja SNP rs362307 e tem uma sequência de base que compreende pelo menos 15 bases contíguas, inclusive a posição do SNP, de: CACAAGGGCACAGACTTCCA, GGCACAAGGGCACAGAC, GGCACAAGGGCACAGACT, GGCACAAGGGCACAGACTT, ou GGCACAAGGGCACAGACTTC, em que cada T pode ser independentemente substituída por U ou vice-versa.

[161] Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT alveja SNP rs362331 e tem uma sequência de base que compreende pelo menos 15 bases contíguas, inclusive a posição do SNP, de: AGTGACACAGTAGATGAGG, GTGCACACAGTAGATGAGGG, ou TGCACACAGTAGATGAGGGA, em que cada T pode ser independentemente substituída por U ou vice-versa.

[162] Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT alveja SNP rs363099 e tem uma sequência de base que compreende pelo menos 15 bases contíguas, inclusive a posição do SNP, de: AAGGCTGAGCGGAGAAACCC, AGGCTGAGCGGAGAAACCCT, CAAGGCTGAGCGGAGAAACC, CTGAGCGGAGAAACCCTCCA, GCTGAGCGGAGAAACCCTCC, GGCTGAGCGGAGAAACCCTC, ou TGAGCGGAGAAACCCTCCAA, em que cada T pode ser independentemente substituída por U ou vice-versa.

[163] Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT alveja SNP rs362272 e tem uma sequência de base que compreende pelo menos 10 bases contíguas, inclusive a posição do SNP, de: ACATAGAGGACGCCGTGCAG, AGAGGACGCCGTGCAGGGCT, ATAGAGGACGCCGTGCAGGG, CACATAGAGGACGCCGTGCA, CATAGAGGACGCCGTGCAGG,

GCACATAGAGGACGCCGTGC, ou TAGAGGACGCCGTGCAGGGC, em que cada T pode ser independentemente substituída por U ou vice-versa.

[164] Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT alveja SNP rs362273 e tem uma sequência de base que compreende pelo menos 10 bases contíguas, inclusive a posição do SNP, de: AGCTGCTGCTACAGATCAAC, AGCTGCTGCTGCAGATCAAC, GGTGATCTGTAGCAGCAGCT, GTTGATCTGTAGCAGCAGCT, GTTGATCTGTAGCAGCAGCT, ou TTGATCTGTAGCAGCAGCT, em que cada T pode ser independentemente substituída por U ou vice-versa.

[165] Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT alveja SNP rs362273 e tem uma sequência de base que compreende pelo menos 10 bases contíguas, inclusive a posição do SNP, de: GTTGATCTGTAGCAGCAGCT, em que cada T pode ser independentemente substituída por U ou vice-versa.

[166] Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT alveja SNP rs362307 e tem uma sequência de base que compreende pelo menos 10 bases contíguas, inclusive a posição do SNP, de: CACAAGGGCACAGACTTCCA, GGCACAAGGGCACAGAC, GGCACAAGGGCACAGACT, GGCACAAGGGCACAGACTT, ou GGCACAAGGGCACAGACTTC, em que cada T pode ser independentemente substituída por U ou vice-versa.

[167] Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT alveja SNP rs362331 e tem uma sequência de base que compreende pelo menos 10 bases contíguas, inclusive a posição do SNP, de: AGTGACACAGTAGATGAGG, GTGACACAGTAGATGAGGG, ou TGCACACAGTAGATGAGGGA, em que cada T pode ser independentemente substituída por U ou vice-versa.

[168] Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT alveja SNP rs363099 e tem uma sequência

de base que compreende pelo menos 10 bases contíguas, inclusive a posição do SNP, de: AAGGCTGAGCGGAGAAACCC, AGGCTGAGCGGAGAAACCT, CAAGGCTGAGCGGAGAAACC, CTGAGCGGAGAAACCTCCA, GCTGAGCGGAGAAACCTCC, GGCTGAGCGGAGAAACCTC, ou TGAGCGGAGAAACCTCCAA, em que cada T pode ser independentemente substituída por U ou vice-versa.

[169] Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT não alveja um SNP, em que cada U pode ser independentemente substituída por T e vice-versa.

[170] Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT não alveja um SNP e é pan-específico, em que cada U pode ser independentemente substituída por T e vice-versa.

[171] Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT não alveja um SNP e é pan-específico, e tem uma sequência de base que compreende, que é, que compreende pelo menos 15 bases contíguas de, ou que compreende pelo menos 10 bases contíguas de: ACCGCCATCCCCGCCGTAGC, CCGCCATCCCCGCCGTAGCC, CGCCATCCCCGCCGTAGCCT, CTCAGTAACATTGACACCAC, GCCATCCCCGCCGTAGCCTG, GGCTCTGGGTTGCTGGGTCA, GGTGTCCCTCATGGGCTCTG, ou GTTACCGCCATCCCCGCCGT, em que cada U pode ser independentemente substituída por T e vice-versa.

[172] Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT tem uma sequência de base que compreende a sequência de: ACCGCCATCCCCGCCGTAGC, CCGCCATCCCCGCCGTAGCC, CGCCATCCCCGCCGTAGCCT, CTCAGTAACATTGACACCAC, GCCATCCCCGCCGTAGCCTG, GGCTCTGGGTTGCTGGGTCA, GGTGTCCCTCATGGGCTCTG, ou

GTTACCGCCATCCCCGCCGT, em que cada U pode ser independentemente substituída por T e vice-versa.

[173] Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT tem uma sequência de base que é a sequência de: ACCGCCATCCCCGCCGTAGC, CCGCCATCCCCGCCGTAGCC, CGCCATCCCCGCCGTAGCCT, CTCAGTAACATTGACACCAC, GCCATCCCCGCCGTAGCCTG, GGCTCTGGGTTGCTGGGTCA, GGTGTCCCTCATGGGCTCTG, ou GTTACCGCCATCCCCGCCGT, em que cada U pode ser independentemente substituída por T e vice-versa.

[174] Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT tem uma sequência de base que compreende pelo menos 15 bases contíguas da sequência de: ACCGCCATCCCCGCCGTAGC, CCGCCATCCCCGCCGTAGCC, CGCCATCCCCGCCGTAGCCT, CTCAGTAACATTGACACCAC, GCCATCCCCGCCGTAGCCTG, GGCTCTGGGTTGCTGGGTCA, GGTGTCCCTCATGGGCTCTG, ou GTTACCGCCATCCCCGCCGT, em que cada U pode ser independentemente substituída por T e vice-versa.

[175] Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT tem uma sequência de base que compreende pelo menos 10 bases contíguas da sequência de: ACCGCCATCCCCGCCGTAGC, CCGCCATCCCCGCCGTAGCC, CGCCATCCCCGCCGTAGCCT, CTCAGTAACATTGACACCAC, GCCATCCCCGCCGTAGCCTG, GGCTCTGGGTTGCTGGGTCA, GGTGTCCCTCATGGGCTCTG, ou GTTACCGCCATCCCCGCCGT, em que cada U pode ser independentemente substituída por T e vice-versa.

[176] Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT é qualquer oligonucleotídeo de HTT revelado no presente documento, ou um sal do mesmo.

[177] Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT é qualquer um dentre: WV-10786, WV-

10787, WV-10790, WV-10791, WV-10806, WV-10810, WV-10811, WV-12282, WV-12283, WV-12284, WV-14914, WV-15078, WV-15080, WV-17782, WV-19824, WV-19825, WV-19840, WV-19841, WV-21178, WV-21179, WV-21180, WV-21181, WV-21267, WV-21271, WV-21274, WV-21403, WV-21404, WV-21405, WV-21406, WV-21409, WV-21410, WV-21412, WV-21447, WV-21448, WV-23689, WV-23690, WV-23691, WV-23692, WV-28152, WV-28153, WV-28154, WV-28155, WV-28156, WV-28157, WV-28158, WV-28159, WV-28160, WV-28161, WV-28162, WV-28163, WV-28164, WV-28165, WV-28166, WV-28167, WV-28168, ou WV-9679, ou um sal do mesmo, em que cada U pode ser independentemente substituída por T e vice-versa.

[178] Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT é qualquer um dentre oligonucleotídeos de HTT estereopuros (quiralmente controlados) que compreende a sequência de base de qualquer uma dentre: WV-10786, WV-10787, WV-10790, WV-10791, WV-10806, WV-10810, WV-10811, WV-12282, WV-12283, WV-12284, WV-14914, WV-15078, WV-15080, WV-17782, WV-19824, WV-19825, WV-19840, WV-19841, WV-21178, WV-21179, WV-21180, WV-21181, WV-21267, WV-21271, WV-21274, WV-21403, WV-21404, WV-21405, WV-21406, WV-21409, WV-21410, WV-21412, WV-21447, WV-21448, WV-23689, WV-23690, WV-23691, WV-23692, WV-28152, WV-28153, WV-28154, WV-28155, WV-28156, WV-28157, WV-28158, WV-28159, WV-28160, WV-28161, WV-28162, WV-28163, WV-28164, WV-28165, WV-28166, WV-28167, WV-28168, ou WV-9679, ou um sal do mesmo, em que cada U pode ser independentemente substituída por T e vice-versa.

[179] Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT é qualquer um dentre oligonucleotídeos de HTT estereopuros (quiralmente controlados) que tem a sequência de base de qualquer uma dentre: WV-10786, WV-10787,

WV-10790, WV-10791, WV-10806, WV-10810, WV-10811, WV-12282, WV-12283, WV-12284, WV-14914, WV-15078, WV-15080, WV-17782, WV-19824, WV-19825, WV-19840, WV-19841, WV-21178, WV-21179, WV-21180, WV-21181, WV-21267, WV-21271, WV-21274, WV-21403, WV-21404, WV-21405, WV-21406, WV-21409, WV-21410, WV-21412, WV-21447, WV-21448, WV-23689, WV-23690, WV-23691, WV-23692, WV-28152, WV-28153, WV-28154, WV-28155, WV-28156, WV-28157, WV-28158, WV-28159, WV-28160, WV-28161, WV-28162, WV-28163, WV-28164, WV-28165, WV-28166, WV-28167, WV-28168, ou WV-9679, ou um sal do mesmo, em que cada U pode ser independentemente substituída por T e vice-versa.

[180] Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT é qualquer um dentre oligonucleotídeos de HTT estereopuros (quiralmente controlados) que tem uma sequência de base que compreende pelo menos 15 bases contíguas da sequência de base de qualquer uma dentre: WV-10786, WV-10787, WV-10790, WV-10791, WV-10806, WV-10810, WV-10811, WV-12282, WV-12283, WV-12284, WV-14914, WV-15078, WV-15080, WV-17782, WV-19824, WV-19825, WV-19840, WV-19841, WV-21178, WV-21179, WV-21180, WV-21181, WV-21267, WV-21271, WV-21274, WV-21403, WV-21404, WV-21405, WV-21406, WV-21409, WV-21410, WV-21412, WV-21447, WV-21448, WV-23689, WV-23690, WV-23691, WV-23692, WV-28152, WV-28153, WV-28154, WV-28155, WV-28156, WV-28157, WV-28158, WV-28159, WV-28160, WV-28161, WV-28162, WV-28163, WV-28164, WV-28165, WV-28166, WV-28167, WV-28168, ou WV-9679, ou um sal do mesmo, em que cada U pode ser independentemente substituída por T e vice-versa.

[181] Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT é qualquer um dentre oligonucleotídeos de HTT estereopuros (quiralmente controlados) ou

oligonucleotídeo de HTT que tem uma sequência de base que compreende pelo menos 10 bases contíguas da sequência de base de qualquer uma dentre: WV-10786, WV-10787, WV-10790, WV-10791, WV-10806, WV-10810, WV-10811, WV-12282, WV-12283, WV-12284, WV-14914, WV-15078, WV-15080, WV-17782, WV-19824, WV-19825, WV-19840, WV-19841, WV-21178, WV-21179, WV-21180, WV-21181, WV-21267, WV-21271, WV-21274, WV-21403, WV-21404, WV-21405, WV-21406, WV-21409, WV-21410, WV-21412, WV-21447, WV-21448, WV-23689, WV-23690, WV-23691, WV-23692, WV-28152, WV-28153, WV-28154, WV-28155, WV-28156, WV-28157, WV-28158, WV-28159, WV-28160, WV-28161, WV-28162, WV-28163, WV-28164, WV-28165, WV-28166, WV-28167, WV-28168, ou WV-9679, ou um sal do mesmo, em que cada U pode ser independentemente substituída por T e vice-versa.

[182] Em algumas modalidades, a presente revelação se refere a: Uma composição que compreende um oligonucleotídeo de HTT e um carreador farmacêutico.

[183] Em algumas modalidades, a presente revelação se refere a: Um método para uso de um oligonucleotídeo de HTT no tratamento e/ou prevenção de Doença de Huntington.

[184] Em algumas modalidades, a presente revelação se refere a: Um método para uso de um oligonucleotídeo de HTT, um método para tratar, prevenir, atrasar o início de, e/ou diminuir a gravidade de pelo menos um sintoma de Doença de Huntington.

[185] Em algumas modalidades, a presente revelação se refere a: Um método para fabricação de um medicamento que compreende um oligonucleotídeo de HTT.

[186] Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT é qualquer oligonucleotídeo de HTT individual ou gênero de oligonucleotídeos de HTT descrito no presente documento.

Sequências de Base

[187] Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo, por exemplo, um oligonucleotídeo de HTT, compreende uma sequência de base descrita no presente documento ou uma porção (por exemplo, uma extensão de 5-50, 5-40, 5-30, 5-20, ou 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, ou pelo menos 10, pelo menos 15, nucleobases contíguas) da mesma com 0-5 (por exemplo, 0, 1, 2, 3, 4 ou 5) disparidades. Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo, por exemplo, um oligonucleotídeo de HTT, compreende uma sequência de base descrita no presente documento, ou uma porção da mesma, em que uma porção é uma extensão de pelo menos 10 nucleobases contíguas, ou uma extensão de pelo menos 15 nucleobases contíguas com 1-5 disparidades. Em algumas modalidades, oligonucleotídeos fornecidos compreendem uma sequência de base descrita no presente documento, ou uma porção da mesma, em que uma porção é uma extensão de pelo menos 10 nucleobases contíguas, ou uma extensão de pelo menos 10 nucleobases contíguas com 1-5 disparidades. Em algumas modalidades, as sequências de base de oligonucleotídeos compreendem ou consistem em 10-50 (por exemplo, cerca de ou pelo menos 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 35, 40, 45; em algumas modalidades, pelo menos 15; em algumas modalidades, pelo menos 16; em algumas modalidades, pelo menos 17; em algumas modalidades, pelo menos 18; em

algumas modalidades, pelo menos 19; em algumas modalidades, pelo menos 20; em algumas modalidades, pelo menos 21; em algumas modalidades, pelo menos 22; em algumas modalidades, pelo menos 23; em algumas modalidades, pelo menos 24; em algumas modalidades, pelo menos 25) bases contíguas de uma sequência de base que é idêntica ou complementar a uma sequência de base de um gene HTT ou uma transcrição (por exemplo, mRNA) do mesmo.

[188] As sequências de base de oligonucleotídeos fornecidos, conforme verificado por aqueles versados na técnica, têm, tipicamente, comprimento e complementaridade suficientes em seus alvos, por exemplo, transcrições de RNA (por exemplo, pré-mRNA, mRNA maduro, etc.) para mediar *knockdown* específico-alvo. Em algumas modalidades, a sequência de base de um oligonucleotídeo de HTT tem um comprimento e identidade suficiente para um alvo de transcrição de HTT para mediar *knockdown* específico-alvo. Em algumas modalidades, o oligonucleotídeo de HTT é complementar a uma porção de uma transcrição de HTT (uma sequência-alvo de transcrição de HTT). Em algumas modalidades, a sequência de base de um oligonucleotídeo de HTT tem 90% ou mais de identidade com a sequência de base de um oligonucleotídeo revelado em uma Tabela. Em algumas modalidades, a sequência de base de um oligonucleotídeo de HTT tem 95% ou mais de identidade com a sequência de base de um oligonucleotídeo revelado em uma Tabela. Em algumas modalidades, a sequência de base de um oligonucleotídeo de HTT compreende uma extensão contínua de 15 ou mais bases de um oligonucleotídeo revelado em uma Tabela, exceto pelo fato de que uma ou mais bases dentro da extensão são abásicas (por exemplo, uma nucleobase está ausente de um

nucleotídeo). Em algumas modalidades, a sequência de base de um oligonucleotídeo de HTT compreende uma extensão contínua de 19 ou mais bases de um oligonucleotídeo de HTT revelado no presente documento, exceto pelo fato de que uma ou mais bases dentro da extensão são abásicas (por exemplo, uma nucleobase está ausente de um nucleotídeo). Em algumas modalidades, a sequência de base de um oligonucleotídeo de HTT compreende uma extensão contínua de 19 ou mais bases de um oligonucleotídeo revelado no presente documento, exceto por uma diferença nas bases 1 ou 2 na extremidade 5' e/ou extremidade 3' das sequências de base.

[189] Em algumas modalidades, uma sequência de base de um oligonucleotídeo é, compreende, ou compreende 10-20, por exemplo, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ou 20 bases contíguas de TCTCCATTCT ATCTTATGTT, em que cada T pode ser independentemente substituída por U.

[190] Em algumas modalidades, uma sequência de base de um oligonucleotídeo é, compreende, ou compreende 10-20, por exemplo, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ou 20 bases contíguas de GTTGATCTGTAGTAGCAGCT ou GTTGATCTGTAGCAGCAGCT, em que cada T pode ser independentemente substituída por U.

[191] Em algumas modalidades, uma sequência de base de um oligonucleotídeo é, compreende, ou compreende 10-20, por exemplo, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ou 20 bases contíguas de GTGCACACAG TAGATGAGGG, em que cada T pode ser independentemente substituída por U.

[192] Em algumas modalidades, uma sequência de base de um oligonucleotídeo é, compreende, ou compreende 10-20, por exemplo, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ou 20

bases contíguas de GTGCAACACA GTAGATGAGGG, em que cada T pode ser independentemente substituída por U.

[193] Em algumas modalidades, uma sequência de base de um oligonucleotídeo é, compreende, ou compreende 10-20, por exemplo, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ou 20 bases contíguas de GGCACAAGGG CACAGACTTC, em que cada T pode ser independentemente substituída por U.

[194] Em algumas modalidades, uma sequência de base de um oligonucleotídeo é, compreende, ou compreende 10-20, por exemplo, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ou 20 bases contíguas de GGCACAAAGG GCACAGACTTC, em que cada T pode ser independentemente substituída por U.

[195] Em algumas modalidades, uma sequência de base de um oligonucleotídeo é, compreende, ou compreende 10-20, por exemplo, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ou 20 bases contíguas de CAAGGGCACA GACTTC, em que cada T pode ser independentemente substituída por U.

[196] Em algumas modalidades, uma sequência de base de um oligonucleotídeo é, compreende, ou compreende 10-20, por exemplo, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ou 20 bases contíguas de AAGGGCACAG ACTTC, em que cada T pode ser independentemente substituída por U.

[197] Em algumas modalidades, a sequência de base de um oligonucleotídeo de HTT é complementar àquela de uma transcrição de HTT ou uma porção da mesma.

[198] Em algumas modalidades, um gene-alvo HTT é um alelo do gene HTT. Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT é alelo específico e é projetado para alvejar um alelo específico de HTT (por exemplo, um alelo associado a uma afecção, distúrbio ou doença associada à HTT).

Em algumas modalidades, a sequência de base de um oligonucleotídeo completamente complementar à sequência de uma transcrição de HTT (ou uma porção da mesma) a partir de um alelo associado a uma afecção, distúrbio ou doença e não é completamente complementar à sequência de uma transcrição de HTT (ou uma porção da mesma) menos ou não associada a uma afecção, distúrbio ou doença. Em algumas modalidades, um alelo associado ao distúrbio de HTT compreende um SNP, mutação ou outra variação de sequência e o oligonucleotídeo de HTT é projetado para complementar essa sequência. Em algumas modalidades, a sequência de base de um oligonucleotídeo complementa um alelo de um SNP e não os outros. Em algumas modalidades, a sequência de base de um oligonucleotídeo complementa um alelo de um SNP, esse alelo está na mesma fita de DNA das repetições de CAG expandidas. Em algumas modalidades, a sequência de base de um oligonucleotídeo é completamente complementar à sequência de uma transcrição de HTT (ou uma porção da mesma) de um alelo que compreende repetições de CAG expandidas e não é completamente complementar à sequência de uma transcrição de HTT (ou uma porção da mesma) de um alelo que compreende repetições de CAG normais. Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT é pan-específico e projetado para alvejar todos os alelos de HTT (por exemplo, todos ou a maioria dos alelos conhecidos de HTT compreendem a mesma sequência, ou uma sequência complementar à mesma, dentro da extensão de bases reconhecidas pelo oligonucleotídeo de HTT). Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo reduz expressões, níveis e/ou atividades tanto de HTT de tipo selvagem quanto de HTT mutante, e/ou transcrições e/ou produtos das mesmas.

[199] Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT compreende uma sequência de base ou porção da mesma descrita nas Tabelas, uma modificação de açúcar, nucleobase e/ou ligação internucleotídica descrita no presente documento, e/ou uma porção química adicional (além de uma cadeia oligonucleotídica, por exemplo, uma porção química-alvo, uma porção química lipídica, uma porção química de carboidrato, etc.) descrita no presente documento.

[200] Em algumas modalidades, os termos "complementar", "completamente complementar" e "substancialmente complementar" podem ser usados com relação à correspondência de base entre um oligonucleotídeo (por exemplo, um oligonucleotídeo de HTT) e uma sequência-alvo (por exemplo, uma sequência-alvo de HTT), conforme será entendido por aqueles versados na técnica a partir do contexto de seu uso. Como um exemplo sem limitação, se uma sequência-alvo tem, por exemplo, uma sequência de base de 5'-GCAUAGCGAGCGAGGGAAAAC-3', um oligonucleotídeo com uma sequência de base de 5'GUUUUCCCUCGCUAUGC-3' é complementar (completamente complementar) a tal sequência-alvo. Nota-se que a substituição de T por U, ou vice-versa, geralmente não altera a quantidade de complementaridade. Conforme usado no presente documento, um oligonucleotídeo que é "substancialmente complementar" a uma sequência-alvo é bastante ou majoritariamente complementar, porém, não 100% complementar. Em algumas modalidades, uma sequência (por exemplo, um oligonucleotídeo de HTT) que é substancialmente complementar tem 1, 2, 3, 4 ou 5 disparidades quando alinhada a sua sequência-alvo. Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT tem uma sequência de base que é substancialmente

complementar a uma sequência-alvo de HTT. Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT tem uma sequência de base que é substancialmente complementar ao complemento da sequência de um oligonucleotídeo de HTT revelado no presente documento. Conforme verificado por aqueles versados na técnica, em algumas modalidades, as sequências de oligonucleotídeos não precisam ser 100% complementares a seus alvos para os oligonucleotídeos realizarem suas funções (por exemplo, *knockdown* de ácidos nucleicos de HTT-alvo). Em algumas modalidades, homologia, identidade de sequência ou complementaridade é de 60%-100%, por exemplo, cerca de ou pelo menos 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, ou 99%, ou 100%. Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo fornecido tem 75%-100% (por exemplo, cerca de ou pelo menos 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, ou 99%, ou 100%) de complementaridade de sequência com uma região-alvo (por exemplo, uma sequência-alvo) dentro de seu ácido nucleico de HTT-alvo. Em algumas modalidades, a porcentagem é de cerca de 80% ou mais. Em algumas modalidades, a porcentagem é de cerca de 85% ou mais. Em algumas modalidades, a porcentagem é de cerca de 90% ou mais. Em algumas modalidades, a porcentagem é de cerca de 95% ou mais. Por exemplo, um oligonucleotídeo fornecido que tem 20 nucleobases de comprimento terá 90 por cento de complementaridade se 18 de seus 20 nucleobases forem complementares. Tipicamente, ao determinar a complementaridade, A e T (ou U) são nucleobases complementares e C e G são nucleobases complementares.

[201] Em algumas modalidades, a presente revelação fornece um oligonucleotídeo de HTT que compreende

uma sequência encontrada em um oligonucleotídeo descrito em uma Tabela. Em algumas modalidades, a presente revelação fornece um oligonucleotídeo de HTT que compreende uma sequência encontrada em um oligonucleotídeo descrito em uma Tabela, em que uma ou mais U são independente e opcionalmente substituídas por T ou vice-versa. Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT pode compreender pelo menos uma T e/ou pelo menos uma U. Em algumas modalidades, a presente revelação fornece um oligonucleotídeo de HTT que compreende uma sequência encontrada em um oligonucleotídeo descrito em uma Tabela, em que a dita sequência tem mais de 50% de identidade com a sequência do oligonucleotídeo descrito na Tabela. Em algumas modalidades, a presente revelação fornece um oligonucleotídeo de HTT que compreende a sequência de um oligonucleotídeo revelado em uma Tabela. Em algumas modalidades, a presente revelação fornece um oligonucleotídeo de HTT cuja sequência de base é a sequência de um oligonucleotídeo revelado em uma Tabela. Em algumas modalidades, a presente revelação fornece um oligonucleotídeo de HTT que compreende uma sequência encontrada em um oligonucleotídeo em uma Tabela, em que os oligonucleotídeos têm um modelo de ligações de cadeia principal, modelo de centros quirais de cadeia principal e/ou modelo de modificações de fósforo de cadeia principal do mesmo oligonucleotídeo ou outro oligonucleotídeo em uma Tabela no presente documento.

[202] Entre outras coisas, a presente revelação apresenta, na Tabela 1 e em outro lugar, vários oligonucleotídeos, em que cada um desses tem uma sequência de base definida. Em algumas modalidades, a presente revelação fornece um oligonucleotídeo cuja sequência de base que é,

compreende, ou compreende uma porção da sequência de base de um oligonucleotídeo revelado no presente documento, por exemplo, em uma Tabela, por exemplo, a Tabela 1 no presente documento. Em algumas modalidades, a revelação fornece um oligonucleotídeo que tem uma sequência de base que é, compreende, ou compreende uma porção da sequência de base de um oligonucleotídeo revelado no presente documento, por exemplo, em uma Tabela, em que o oligonucleotídeo compreende adicionalmente uma modificação química, estereoquímica, formato, uma porção química adicional descrita no presente documento (por exemplo, uma porção química de alvejamento, porção química lipídica, porção química de carboidrato, etc.), e/ou outro recurso estrutural.

[203] Em algumas modalidades, uma "porção" (por exemplo, de uma sequência de base ou um modelo de modificações) tem pelo menos 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, ou 20 unidades monoméricas de comprimento (por exemplo, para uma sequência de base, pelo menos 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, ou 20 bases de comprimento). Em algumas modalidades, uma "porção" de uma sequência de base tem pelo menos 5 bases de comprimento. Em algumas modalidades, uma "porção" de uma sequência de base tem pelo menos 10 bases de comprimento. Em algumas modalidades, uma "porção" de uma sequência de base tem pelo menos 15 bases de comprimento. Em algumas modalidades, uma "porção" de uma sequência de base tem pelo menos 20 bases de comprimento. Em algumas modalidades, uma porção de uma sequência de base tem 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ou mais bases contíguas (consecutivas). Em algumas modalidades, uma porção de uma sequência de base tem 15 ou mais bases contíguas (consecutivas).

[204] Em algumas modalidades, a presente revelação fornece um oligonucleotídeo (por exemplo, um oligonucleotídeo de HTT) cuja sequência de base é uma sequência de base de um oligonucleotídeo em uma Tabela ou uma porção da mesma. Em algumas modalidades, a presente revelação fornece um oligonucleotídeo de HTT de uma sequência de um oligonucleotídeo em uma Tabela, em que o oligonucleotídeo tem capacidade para direcionar uma diminuição na expressão, nível e/ou atividade de um gene HTT ou um produto de gene do mesmo. Conforme verificado por aqueles versados na técnica, em sequência de base fornecida, cada U pode ser opcional e independentemente substituída por T ou vice-versa, e uma sequência pode compreender uma mistura de U e T. Em algumas modalidades, C pode ser opcional e independentemente substituída por 5mC.

[205] Em algumas modalidades, uma porção é uma extensão de pelo menos 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, ou 25 nucleotídeos totais. Em algumas modalidades, uma porção é uma extensão de pelo menos 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, ou 25 nucleotídeos totais com 0-3 disparidades. Em algumas modalidades, uma porção é uma extensão de pelo menos 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, ou 25 nucleotídeos totais com 0-3 disparidades, em que uma extensão com 0 disparidades é complementar e uma extensão com 1 ou mais disparidades é um exemplo sem limitação de complementaridade substancial. Em algumas modalidades, uma base compreende uma porção característica de um ácido nucleico (por exemplo, um gene) em que a porção é idêntica ou complementar a uma porção do ácido nucleico ou uma transcrição do mesmo, e não idêntica ou complementar a uma porção de qualquer outro ácido nucleico (por exemplo, um gene) ou uma transcrição do mesmo no mesmo

genoma. Em algumas modalidades, uma porção é característica de HTT humana. Em algumas modalidades, uma porção é característica de mHTT humana.

[206] Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT tem um comprimento de não mais que cerca de 49, 45, 40, 30, 35, 25, ou 23 nucleotídeos totais conforme descrito no presente documento. Em algumas modalidades, em que a sequência citada no presente documento começa com uma U ou T na extremidade 5', a U pode ser deletada e/ou substituída por outra base. Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo tem uma sequência de base que é ou compreende ou compreende uma porção da sequência de base de um oligonucleotídeo em uma Tabela, que tem um formato ou uma porção de um formato revelado no presente documento.

[207] Em algumas modalidades, oligonucleotídeos, por exemplo, oligonucleotídeos de HTT são estereoeleatórios. Em algumas modalidades, oligonucleotídeos, por exemplo, oligonucleotídeos de HTT, são quiralmente controlados. Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo, por exemplo, um oligonucleotídeo de HTT, é quiralmente puro (ou "estereopuro", "estereoquimicamente puro"), em que o oligonucleotídeo existe como uma forma estereoisomérica única (em diversos casos uma forma diastereoisomérica única (ou "diastereomérica"), na medida em que múltiplos centros quirais podem existir em um oligonucleotídeo, por exemplo, em fósforo de ligação, carbono de açúcar, etc.). Conforme verificado por aqueles versados na técnica, um oligonucleotídeo quiralmente puro é separado de suas outras formas estereoisoméricas (ao ponto em que algumas impurezas possam existir como processos químicos e biológicos, seletividades e/ou purificações, etc., raramente, ou nunca,

chegam à completude absoluta). Em um oligonucleotídeo quiralmente puro, cada centro quiral é independentemente definido com relação a sua configuração (estereodefinido ou quiralmente controlado, por exemplo, para fósforo de ligação quiral em ligações internucleotídicas quirais, R_p ou S_p (tais ligações internucleotídicas são ligações internucleotídicas estereodefinidas ou ligações internucleotídicas quiralmente controladas)). Em contraste com oligonucleotídeos quiralmente controlados e quiralmente puros que compreendem fósforo de ligação estereodefinido, oligonucleotídeos racêmicos (ou "estereoaleatórios", "não quiralmente controlados") que compreendem fósforo de ligação quiral, por exemplo, da síntese de oligonucleotídeo de fosforamidita tradicional sem controle estereoquímico durante etapas de acoplamento em combinação com sulfurização tradicional (que cria ligações internucleotídicas de fosforotioato estereoraleatórias), se referem a uma mistura aleatória de vários estereoisômeros (tipicamente diastereoisômeros (ou "diasterômeros") na medida em que são múltiplos centros quirais em um oligonucleotídeo). Por exemplo, para A^*A^*A , em que $*$ é uma ligação internucleotídica de fosforotioato (que compreende um fósforo de ligação quiral), uma preparação de oligonucleotídeo racêmica inclui quatro diasterômeros [$2^2 = 4$, considerando-se os dois fósforos de ligação quiral, em que cada um deles pode existir em qualquer uma das duas configurações (S_p ou R_p)]: $A^*S A^*S A$, $A^*S A^*R A$, $A^*R A^*S A$ e $A^*R A^*R A$, em que $*S$ representa uma ligação internucleotídica de fosforotioato S_p e $*R$ representa uma ligação internucleotídica de fosforotioato R_p . Para um oligonucleotídeo quiralmente puro, por exemplo, $A^*S A^*S A$, o mesmo existe em uma forma estereoisomérica única e é separado

dos outros estereoisômeros (por exemplo, o diastereoisômeros A *S A *R A, A *R A *S A, e A *R A *R A). Em algumas modalidades, um fosforotioato Rp é apresentado como *S ou * S. Em algumas modalidades, um fosforotioato Rp é representado como *R ou * R.

[208] Em algumas modalidades, oligonucleotídeos, por exemplo, oligonucleotídeos de HTT, compreendem 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou mais ligações internucleotídicas estereoraleatórias (mistura de fósforo de ligação de Rp e Sp na ligação internucleotídica, por exemplo, a partir de síntese de oligonucleotídeo não quiralmemente controlada tradicional). Em algumas modalidades, oligonucleotídeos, por exemplo, oligonucleotídeos de HTT, compreendem uma ou mais (por exemplo, 1-50, 1-40, 1-30, 1-25, 1-20, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 ou mais) ligações internucleotídicas quiralmemente controladas (fósforo de ligação Rp ou Sp na ligação internucleotídica, por exemplo, a partir da síntese de oligonucleotídeo quiralmemente controlado). Em algumas modalidades, uma ligação internucleotídica é uma ligação internucleotídica de fosforotioato. Em algumas modalidades, uma ligação internucleotídica é uma ligação internucleotídica de fosforotioato estereoraleatória. Em algumas modalidades, uma ligação internucleotídica e uma ligação internucleotídica de fosforotioato quiralmemente controlada.

[209] Entre outras coisas, a presente revelação fornece tecnologias para preparar (em algumas modalidades, estereoquimicamente puros) oligonucleotídeos quiralmemente controlados. Em algumas modalidades, oligonucleotídeos são estereoquimicamente puros. Em algumas modalidades,

oligonucleotídeos da presente revelação são cerca de 5%-100%, 10%-100%, 20%-100%, 30%-100%, 40%-100%, 50%-100%, 60%-100%, 70%-100%, 80%-100%, 90%-100%, 95%-100%, 50%-90%, ou cerca de 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, ou 100%, ou pelo menos cerca de 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, ou 99%, puros. Em algumas modalidades, ligações internucleotídicas de oligonucleotídeos compreendem ou consistem em uma ou mais (por exemplo, 1-50, 1-40, 1-30, 1-25, 1-20, 5-50, 5-40, 5-30, 5-25, 5-20, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 ou mais) ligações internucleotídicas quirais, sendo que cada uma dessas tem, independentemente, uma diastereopureza de pelo menos 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 99,5%, tipicamente pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 99,5%. Em algumas modalidades, oligonucleotídeos da presente revelação, por exemplo, oligonucleotídeos de HTT, têm uma diastereopureza de $(DS)^{CIL}$, em que DS é uma diastereopureza conforme descrita na presente revelação (por exemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 99,5% ou mais) e CIL é o número de ligações internucleotídicas quiralmemente controladas (por exemplo, 1-50, 1-40, 1-30, 1-25, 1-20, 5-50, 5-40, 5-30, 5-25, 5-20, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 ou mais). Em algumas modalidades, DS é 95%-100%. Em algumas modalidades, cada ligação internucleotídica é, de maneira independente, quiralmemente controlada, e CIL é o número de ligações internucleotídicas quiralmemente controladas.

[210] Vários oligonucleotídeos de HTT são descritos e/ou citados no presente documento.

[211] As sequências e estruturas de base de vários oligonucleotídeos de HTT, que incluem, porém, sem limitação: ONT-450, ONT-451, ONT-452, ONT-453, ONT-454, WV-902, WV-903, WV-904, WV-905, WV-906, WV-907, WV-908, WV-909, WV-910, WV-911, WV-912, WV-913, WV-914, WV-915, WV-916, WV-917, WV-918, WV-919, WV-920, WV-921, WV-922, WV-923, WV-924, WV-925, WV-926, WV-927, WV-928, WV-929, WV-930, WV-931, WV-932, WV-933, WV-934, WV-935, WV-936, WV-937, WV-938, WV-939, WV-940, WV-941, WV-944, WV-945, WV-948, WV-949, WV-950, WV-951, WV-952, WV-953, WV-954, WV-955, WV-956, WV-957, WV-958, WV-959, WV-960, WV-961, WV-962, WV-963, WV-964, WV-965, WV-973, WV-974, WV-975, WV-982, WV-983, WV-984, WV-985, WV-986, WV-987, WV-1001, WV-1002, WV-1003, WV-1004, WV-1005, WV-1006, WV-1007, WV-1008, WV-1009, WV-1010, WV-1011, WV-1012, WV-1013, WV-1014, WV-1015, WV-1016, WV-1017, WV-1018, WV-1019, WV-1020, WV-1021, WV-1022, WV-1023, WV-1024, WV-1025, WV-1026, WV-1027, WV-1028, WV-1029, WV-1030, WV-1031, WV-1032, WV-1033, WV-1034, WV-1035, WV-1036, WV-1037, WV-1038, WV-1039, WV-1040, WV-1041, WV-1042, WV-1043, WV-1044, WV-1045, WV-1046, WV-1047, WV-1048, WV-1049, WV-1050, WV-1051, WV-1052, WV-1053, WV-1054, WV-1055, WV-1056, WV-1057, WV-1058, WV-1059, WV-1060, WV-1061, WV-1062, WV-1063, WV-1064, WV-1065, WV-1066, WV-1067, WV-1068, WV-1069, WV-1070, WV-1071, WV-1072, WV-1073, WV-1074, WV-1075, WV-1076, WV-1077, WV-1078, WV-1079, WV-1080, WV-1081, WV-1082, WV-1083, WV-1084, WV-1085, WV-1086, WV-1087, WV-1088, WV-1089, WV-1090, WV-1091, WV-1092, WV-1234, WV-1235, WV-1497, WV-1508, WV-1509, WV-1510, WV-1511, WV-1654, WV-1655, WV-1788, WV-1789, WV-1790, WV-1799, WV-2022, WV-2023, WV-2024, WV-2025, WV-2026, WV-2027,

WV-2028, WV-2029, WV-2030, WV-2031, WV-2032, WV-2033, WV-2034, WV-2035, WV-2036, WV-2037, WV-2038, WV-2039, WV-2040, WV-2041, WV-2042, WV-2043, WV-2044, WV-2045, WV-2046, WV-2047, WV-2048, WV-2049, WV-2050, WV-2051, WV-2052, WV-2053, WV-2054, WV-2055, WV-2056, WV-2057, WV-2058, WV-2059, WV-2060, WV-2061, WV-2062, WV-2063, WV-2064, WV-2065, WV-2066, WV-2067, WV-2068, WV-2069, WV-2070, WV-2071, WV-2072, WV-2073, WV-2074, WV-2075, WV-2076, WV-2077, WV-2078, WV-2079, WV-2080, WV-2081, WV-2082, WV-2083, WV-2084, WV-2085, WV-2086, WV-2087, WV-2088, WV-2089, WV-2090, WV-2163, WV-2164, WV-2269, WV-2270, WV-2271, WV-2272, WV-2374, WV-2375, WV-2376, WV-2377, WV-2378, WV-2379, WV-2380, WV-2416, WV-2417, WV-2418, WV-2419, WV-2431, WV-2589, WV-2590, WV-2591, WV-2592, WV-2593, WV-2594, WV-2595, WV-2596, WV-2597, WV-2598, WV-2599, WV-2600, WV-2601, WV-2602, WV-2603, WV-2604, WV-2605, WV-2606, WV-2607, WV-2608, WV-2609, WV-2610, WV-2611, WV-2612, WV-2613, WV-2614, WV-2615, WV-2616, WV-2617, WV-2618, WV-2619, WV-2620, WV-2623, WV-2638, WV-2639, WV-2640, WV-2641, WV-2642, WV-2643, WV-2659, WV-2671, WV-2672, WV-2673, WV-2674, WV-2675, WV-2676, WV-2682, WV-2683, WV-2684, WV-2685, WV-2686, WV-2687, WV-2688, WV-2689, WV-2690, WV-2691, WV-2692, e WV-2732 são descritas nos documentos nº WO 2017/015555 e WO 2017/192664, cujas revelações relacionadas a esses oligonucleotídeos estão incorporadas a título de referência. Oligonucleotídeos de HTT adicionais são descritos no presente documento.

[212] Como exemplos, certos oligonucleotídeos de HTT que compreendem certas sequências de base exemplificativas, modificações de nucleobase e modelos das mesmas, modificações de açúcar e modelos das mesmas, ligações internucleotídicas e modelos das mesmas, estereoquímica de fósforo de ligação e modelos da mesma, ligantes, e/ou porções

químicas adicionais são apresentadas na Tabela 1, abaixo. Entre outras coisas, esses oligonucleotídeos podem ser utilizados para alvejar uma transcrição de HTT, por exemplo, para reduzir o nível de uma transcrição de HTT e/ou um produto da mesma.

Tabela 1 Oligonucleotídeos de HTT Exemplificativos.

Oligonucleotídeo	Descrição	Sequência de Base	Estereoquímica/Ligação
WV-3119	mGmAmAmGmU mCmUmGmUmG mCmCmCmUmU mGmUmGmCmC	GAAGUCUGUGCCCUUGUGCC	00000 00000 00000 0000
WV-3857	mG * SmUmGmCmA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * SA * ST * SmGmAmGmG * SmG	GUGCACACAGTAGATGAGGG	S000S SSSSS SSSSS 000S
WV-4241	mC * SA * SA * SG * SG * SG * SC * SA * SC * RA * SG * SmAmCmUmU * SmC	CAAGGGCACAGACUUC	SSSSS SSSRS S000S
WV-4242	mG * SmGmCmAmC * SA * SA * SG * SG * SG * SC * SA	GGCACAAGGGCA	S000S SSSSS S
WV-4243	mG * SmUmGmCmA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmG	GUGCACACAGTAGATG	S000S SSSSS SSRSS
WV-4244	mG * SmUmGmCmA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA	GUGCACACAGTA	S000S SSSSS S
WV-4278	mG * SmGmCmA * SmC * SA * SA * SG * SG * SG * SC * SA * SC * RA * SG * SmAmCmUmU * SmC	GGCACAAGGGCA CAGACUUC	SO0SS SSSSS SSRSS 000S
WV-4279	mG * SmUmGmCmA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmG * SmAmGmG * SmG	GUGCACACAGTAGATGAGGG	S000S SSSSS SSRSS S00S
WV-5135	T * fA * mCfA * mGfA * mCfU * mUfC * mCfA * mAfA * mG * fG * mC * fU * mC * T * mU	TACAGACUUCCAAAGGCUCTU	XXOXO XOXOX OXOXX XXXXX
WV-5136	T * fC * mAfC * mAfG * mAfC * mUfU * mCfC *	TCACAGACUUCCAAAGGCUTU	XXOXO XOXOX OXOXX XXXXX

	mAfA * mA * fG * mG * fC * mU * T * mU		
WV-5137	T * fG * mCfA * mCfA * mGfA * mCfU * mUfC * mCfA * mA * fA * mG * fG * mC * T * mU	TGCACAGACUCCAAAGGCTU	XXOXO XOXOX OXOXX XXXXXX
WV-5138	T * fG * mGfC * mAfC * mAfG * mAfC * mUfU * mCfC * mA * fA * mA * fG * mG * T * mU	TGGCACAGACUCCAAAGGTU	XXOXO XOXOX OXOXX XXXXXX
WV-5139	T * fG * mGfG * mCfA * mCfA * mGfA * mCfU * mUfC * mC * fA * mA * fA * mG * T * mU	TGGGCACAGACUCCAAAGTU	XXOXO XOXOX OXOXX XXXXXX
WV-5140	T * fA * mGfG * mGfC * mAfC * mAfG * mAfC * mUfU * mC * fC * mA * fA * mA * T * mU	TAGGGCACAGACUCCAAATU	XXOXO XOXOX OXOXX XXXXXX
WV-5141	T * fA * mAfG * mGfG * mCfA * mCfA * mGfA * mCfU * mU * fC * mC * fA * mA * T * mU	TAAGGGCACAGACUCCAATU	XXOXO XOXOX OXOXX XXXXXX
WV-5142	T * fC * mAfA * mGfG * mGfC * mAfC * mAfG * mAfC * mU * fU * mC * fC * mA * T * mU	TCAAGGGCACAGACUCCATU	XXOXO XOXOX OXOXX XXXXXX
WV-5143	T * fA * mCfA * mAfG * mGfG * mCfA * mCfA * mGfA * mC * fU * mU * fC * mC * T * mU	TACAAGGGCACAGACUUCCTU	XXOXO XOXOX OXOXX XXXXXX
WV-5144	T * fC * mAfC * mAfA * mGfG * mGfC * mAfC * mAfG * mA * fC * mU * fU * mC * T * mU	TCACAAGGGCACAGACUUCTU	XXOXO XOXOX OXOXX XXXXXX
WV-5145	T * fG * mCfA * mCfA * mAfG * mGfG * mCfA *	TGCACAAGGGCA CAGACUUTU	XXOXO XOXOX OXOXX XXXXXX

	mCfA * mG * fA * mC * fU * mU * T * mU			
WV-5146	T * fG * mGfC * mAfC * mAfA * mGfG * mGfC * mAfC * mA * fG * mA * fC * mU * T * mU	TGGCACAAGGGCA CAGACUTU	XXOXO	XOXOX OXOXX XXXXX
WV-5147	T * fG * mGfG * mCfA * mCfA * mAfG * mGfG * mCfA * mC * fA * mG * fA * mC * T * mU	TGGGCACAAGGGCA CAGACTU	XXOXO	XOXOX OXOXX XXXXX
WV-5148	T * fA * mGfG * mGfC * mAfC * mAfA * mGfG * mGfC * mA * fC * mA * fG * mA * T * mU	TAGGGCACAAGGGCA CAGATU	XXOXO	XOXOX OXOXX XXXXX
WV-5149	T * fC * mAfG * mGfG * mCfA * mCfA * mAfG * mGfG * mC * fA * mC * fA * mG * T * mU	TCAGGGCACAAGGGCA CAGTU	XXOXO	XOXOX OXOXX XXXXX
WV-5150	T * fG * mCfA * mGfG * mGfC * mAfC * mAfA * mGfG * mG * fC * mA * fC * mA * T * mU	TGCAGGGCACAAGGGCA CATU	XXOXO	XOXOX OXOXX XXXXX
WV-5151	T * fG * mGfC * mAfG * mGfG * mCfA * mCfA * mAfG * mG * fG * mC * fA * mC * T * mU	TGGCAGGGCACAAGGGCA CTU	XXOXO	XOXOX OXOXX XXXXX
WV-5152	T * fA * mGfG * mCfA * mGfG * mGfC * mAfC * mAfA * mG * fG * mG * fC * mA * T * mU	TAGGCAGGGCACAAGGGCA TU	XXOXO	XOXOX OXOXX XXXXX
WV-5153	T * fA * mCfA * mGfA * mCfU * mUfC * mCfA * mAfA * mGfGmCfUmC * T * mU	TACAGACUUCCAAAGGCUCTU	XXOXO	XOXOX OXOXO OOOXX
WV-5154	T * fC * mAfC * mAfG * mAfC * mUfU * mCfC *	TCACAGACUUCCAAAGGCUTU	XXOXO	XOXOX OXOXO OOOXX

	mAfA * mAfGmGfCmU * T * mU			
WV-5155	T * fG * mCfA * mCfA * mGfA * mCfU * mUfC * mCfA * mAfAmGfGmC * T * mU	TGCACAGACUCCAAAGGCTU	XXOXO	XOXOX OXOXO OOOXX
WV-5156	T * fG * mGfC * mAfC * mAfG * mAfC * mUfU * mCfC * mAfAmAfGmG * T * mU	TGGCACAGACUCCAAAGGTU	XXOXO	XOXOX OXOXO OOOXX
WV-5157	T * fG * mGfG * mCfA * mCfA * mGfA * mCfU * mUfC * mCfAmAfAmG * T * mU	TGGGCACAGACUCCAAAGTU	XXOXO	XOXOX OXOXO OOOXX
WV-5158	T * fA * mGfG * mGfC * mAfC * mAfG * mAfC * mUfU * mCfCmAfAmA * T * mU	TAGGGCACAGACUCCAAATU	XXOXO	XOXOX OXOXO OOOXX
WV-5159	T * fA * mAfG * mGfG * mCfA * mCfA * mGfA * mCfU * mUfCmCfAmA * T * mU	TAAGGGCACAGACUCCAATU	XXOXO	XOXOX OXOXO OOOXX
WV-5160	T * fC * mAfA * mGfG * mGfC * mAfC * mAfG * mAfC * mUfUmCfCmA * T * mU	TCAAGGGCACAGACUCCATU	XXOXO	XOXOX OXOXO OOOXX
WV-5161	T * fA * mCfA * mAfG * mGfG * mCfA * mCfA * mGfA * mCfUmUfCmC * T * mU	TACAAGGGCACAGACUUCCTU	XXOXO	XOXOX OXOXO OOOXX
WV-5162	T * fC * mAfC * mAfA * mGfG * mGfC * mAfC * mAfG * mAfCmUfUmC * T * mU	TCACAAGGGCACAGACUUCTU	XXOXO	XOXOX OXOXO OOOXX
WV-5163	T * fG * mCfA * mCfA * mAfG * mGfG * mCfA * * mU	TGCACAAGGGCA CAGACUUTU	XXOXO	XOXOX OXOXO OOOXX

	mCfA * mGfAmCfUmU * T * mU			
WV-5164	T * fG * mGfC * mAfC * mAfA * mGfG * mGfC * mAfC * mAfGmAfCmU * T * mU	TGGCACAAGGGCA CAGACUTU	XXOXO	XOXOX OXOXO OOOXX
WV-5165	T * fG * mGfG * mCfA * mCfA * mAfG * mGfG * mCfA * mCfAmGfAmC * T * mU	TGGGCACAAGGGCA CAGACTU	XXOXO	XOXOX OXOXO OOOXX
WV-5166	T * fA * mGfG * mGfC * mAfC * mAfA * mGfG * mGfC * mAfCmAfGmA * T * mU	TAGGGCACAAGGGCA CAGATU	XXOXO	XOXOX OXOXO OOOXX
WV-5167	T * fC * mAfG * mGfG * mCfA * mCfA * mAfG * mGfG * mCfAmCfAmG * T * mU	TCAGGGCACAAGGGCA CAGTU	XXOXO	XOXOX OXOXO OOOXX
WV-5168	T * fG * mCfA * mGfG * mGfC * mAfC * mAfA * mGfG * mGfCmAfCmA * T * mU	TGCAGGGCACAAGGGCA CATU	XXOXO	XOXOX OXOXO OOOXX
WV-5169	T * fG * mGfC * mAfG * mGfG * mCfA * mCfA * mAfG * mGfGmCfAmC * T * mU	TGGCAGGGCACAAGGGCA CTU	XXOXO	XOXOX OXOXO OOOXX
WV-5170	T * fA * mGfG * mCfA * mGfG * mGfC * mAfC * mAfA * mGfGmGfCmA * T * mU	TAGGCAGGGCACAAGGGCA TU	XXOXO	XOXOX OXOXO OOOXX
WV-5171	T * fA * mCfA * mGfA * mCfU * mUfC * mCfA * mAfA * mG * fG * mC * fU * mC * fC * mG * T * mU	TACAGACUCCAAAGGCUCCTU	XXOXO	XOXOX OXOXO XXXXXX XX
WV-5172	T * fC * mAfC * mAfG *	TCACAGACUCCAAAGGCUCCTU	XXOXO	XOXOX OXOXO

	mAfC * mUfU * mCfC * mAfA * mA * fG * mG * fC * mU * fC * mC * T * mU		XXXXX XX
WV-5173	T * fG * mCfA * mCfA * mGfA * mCfU * mUfC * mCfA * mA * fA * mG * fG * mC * fU * mC * T * mU	TGCACAGACUCCAAAGGCUCTU	XXOXO XOXOX OXOXX XXXXX XX
WV-5174	T * fG * mGfC * mAfC * mAfG * mAfC * mUfU * mCfC * mA * fA * mA * fG * mG * fC * mU * T * mU	TGGCACAGACUCCAAAGGCUU	XXOXO XOXOX OXOXX XXXXX XX
WV-5175	T * fG * mGfG * mCfA * mCfA * mGfA * mCfU * mUfC * mC * fA * mA * fA * mG * fG * mC * T * mU	TGGGCACAGACUCCAAAGGCTU	XXOXO XOXOX OXOXX XXXXX XX
WV-5176	T * fA * mGfG * mGfC * mAfC * mAfG * mAfC * mUfU * mC * fC * mA * fA * mA * fG * mG * T * mU	TAGGGCACAGACUCCAAAGGTU	XXOXO XOXOX OXOXX XXXXX XX
WV-5177	T * fA * mAfG * mGfG * mCfA * mCfA * mGfA * mCfU * mU * fC * mC * fA * mA * fA * mG * T * mU	TAAGGGCACAGACUCCAAAGTU	XXOXO XOXOX OXOXX XXXXX XX
WV-5178	T * fC * mAfA * mGfG * mGfC * mAfC * mAfG * mAfC * mU * fU * mC * fC * mA * fA * mA * T * mU	TCAAGGGCACAGACUCCAAATU	XXOXO XOXOX OXOXX XXXXX XX
WV-5179	T * fA * mCfA * mAfG * mGfG * mCfA * mCfA *	TACAAGGGCACAGACUCCAAATU	XXOXO XOXOX OXOXX XXXXX XX

	mGfA * mC * fU * mU * fC * mC * fA * mA * T * mU		
WV-5180	T * fC * mAfC * mAfA * mGfG * mGfC * mAfC * mAfG * mA * fC * mU * fU * mC * fC * mA * T * mU	TCACAAGGGCACAGACUCCATU	XXOXO XOXOX OXOXX XXXXX XX
WV-5181	T * fG * mCfA * mCfA * mAfG * mGfG * mCfA * mCfA * mG * fA * mC * fU * mU * fC * mC * T * mU	TGCACAAGGGCA CAGACUUCCTU	XXOXO XOXOX OXOXX XXXXX XX
WV-5182	T * fG * mGfC * mAfC * mAfA * mGfG * mGfC * mAfC * mA * fG * mA * fC * mU * fU * mC * T * mU	TGGCACAAGGGCA CAGACUUCTU	XXOXO XOXOX OXOXX XXXXX XX
WV-5183	T * fG * mGfG * mCfA * mCfA * mAfG * mGfG * mCfA * mC * fA * mG * fA * mC * fU * mU * T * mU	TGGGCACAAGGGCA CAGACUUTU	XXOXO XOXOX OXOXX XXXXX XX
WV-5184	T * fA * mGfG * mGfC * mAfC * mAfA * mGfG * mGfC * mA * fC * mA * fG * mA * fC * mU * T * mU	TAGGCACAAGGGCA CAGACUTU	XXOXO XOXOX OXOXX XXXXX XX
WV-5185	T * fC * mAfG * mGfG * mCfA * mCfA * mAfG * mGfG * mC * fA * mC * fA * mG * fA * mC * T * mU	TCAGGCACAAGGGCA CAGACTU	XXOXO XOXOX OXOXX XXXXX XX
WV-5186	T * fG * mCfA * mGfG * mGfC * mAfC * mAfA * mGfG * mG * fC * mA *	TGCAGGGCACAAGGGCA CAGATU	XXOXO XOXOX OXOXX XXXXX XX

	fC * mA * fG * mA * T * mU		
WV-5187	T * fG * mGfC * mAfG * mGfG * mCfA * mCfA * mAfG * mG * fG * mC * fA * mC * fA * mG * T * mU	TGGCAGGGCACAAGGGCA CAGTU	XXOXO XOXOX OXOXX XXXXX XX
WV-5188	T * fA * mGfG * mCfA * mGfG * mGfC * mAfC * mAfA * mG * fG * mG * fC * mA * fC * mA * T * mU	TAGGCAGGGCACAAGGGCA CATU	XXOXO XOXOX OXOXX XXXXX XX
WV-5189	T * fG * mAfG * mGfC * mAfG * mGfG * mCfA * mCfA * mA * fG * mG * fG * mC * fA * mC * T * mU	TGAGGCAGGGCACAAGGGCA CTU	XXOXO XOXOX OXOXX XXXXX XX
WV-5190	T * fG * mGfA * mGfG * mCfA * mGfG * mGfC * mAfC * mA * fA * mG * fG * mG * fC * mA * T * mU	TGGAGGCAGGGCACAAGGGCA TU	XXOXO XOXOX OXOXX XXXXX XX
WV-5191	T * fA * mCfA * mGfA * mCfU * mUfC * mCfA * mAfA * mGfGmCfUmCfCmG * T * mU	TACAGACUCCAAAGGCUCCTU	XXOXO XOXOX OXOXO O0000 XX
WV-5192	T * fC * mAfC * mAfG * mAfC * mUfU * mCfC * mAfA * mAfGmGfCmUfCmC * T * mU	TCACAGACUCCAAAGGCUCCTU	XXOXO XOXOX OXOXO O0000 XX
WV-5193	T * fG * mCfA * mCfA * mGfA * mCfU * mUfC * mCfA * mAfAmGfGmCfUmC * T * mU	TGCACAGACUCCAAAGGCUCTU	XXOXO XOXOX OXOXO O0000 XX
WV-5194	T * fG * mGfC * mAfC * mAfG * mAfC * mUfU *	TGGCACAGACUCCAAAGGCUTU	XXOXO XOXOX OXOXO O0000 XX

	mCfC * mAfAmAfGmGfCmU * T * mU		
WV-5195	T * fG * mGfG * mCfA * mCfA * mGfA * mCfU * mUfC * mCfAmAfAmGfGmC * T * mU	TGGGCACAGACUCCAAAGGCTU	XXOXO XOXOX OXOXO 00000 XX
WV-5196	T * fA * mGfG * mGfC * mAfC * mAfG * mAfC * mUfU * mCfCmAfAmAfGmG * T * mU	TAGGGCACAGACUCCAAAGGTU	XXOXO XOXOX OXOXO 00000 XX
WV-5197	T * fA * mAfG * mGfG * mCfA * mCfA * mGfA * mCfU * mUfCmCfAmAfAmG * T * mU	TAAGGGCACAGACUCCAAAGTU	XXOXO XOXOX OXOXO 00000 XX
WV-5198	T * fC * mAfA * mGfG * mGfC * mAfC * mAfG * mAfC * mUfUmCfCmAfAmA * T * mU	TCAAGGGCACAGACUCCAAATU	XXOXO XOXOX OXOXO 00000 XX
WV-5199	T * fA * mCfA * mAfG * mGfG * mCfA * mCfA * mGfA * mCfUmUfCmCfAmA * T * mU	TACAAGGGCACAGACUCCAAATU	XXOXO XOXOX OXOXO 00000 XX
WV-5200	T * fC * mAfC * mAfA * mGfG * mGfC * mAfC * mAfG * mAfCmUfUmCfCmA * T * mU	TCACAAGGGCACAGACUCCATU	XXOXO XOXOX OXOXO 00000 XX
WV-5201	T * fG * mCfA * mCfA * mAfG * mGfG * mCfA * mCfA * mGfAmCfUmUfCmC * T * mU	TGCACAAGGGGCA CAGACUUCCTU	XXOXO XOXOX OXOXO 00000 XX
WV-5202	T * fG * mGfC * mAfC * mAfA * mGfG * mGfC * mAfC * mAfGmAfCmUfUmC * T * mU	TGGCACAAGGGGCA CAGACUUCTU	XXOXO XOXOX OXOXO 00000 XX
WV-5203	T * fG * mGfG * mCfA * mCfA * mAfG * mGfG *	TGGGCACAAGGGGCA CAGACUUTU	XXOXO XOXOX OXOXO 00000 XX

	mCfA * mCfAmGfAmCfUmU * T * mU		
WV-5204	T * fA * mGfG * mGfC * mAfC * mAfA * mGfG * mGfC * mAfCmAfGmAfCmU * T * mU	TAGGGCACAAGGGCA CAGACUTU	XXOXO XOXOX OXOXO OOOOO XX
WV-5205	T * fC * mAfG * mGfG * mCfA * mCfA * mAfG * mGfG * mCfAmCfAmGfAmC * T * mU	TCAGGGCACAAGGGCA CAGACTU	XXOXO XOXOX OXOXO OOOOO XX
WV-5206	T * fG * mCfA * mGfG * mGfC * mAfC * mAfA * mGfG * mGfCmAfCmAfGmA * T * mU	TGCAGGGCACAAGGGCA CAGATU	XXOXO XOXOX OXOXO OOOOO XX
WV-5207	T * fG * mGfC * mAfG * mGfG * mCfA * mCfA * mAfG * mGfGmCfAmCfAmG * T * mU	TGGCAGGGCACAAGGGCA CAGTU	XXOXO XOXOX OXOXO OOOOO XX
WV-5208	T * fA * mGfG * mCfA * mGfG * mGfC * mAfC * mAfA * mGfGmGfCmAfCmA * T * mU	TAGGCAGGGCACAAGGGCA CATU	XXOXO XOXOX OXOXO OOOOO XX
WV-5209	T * fG * mAfG * mGfC * mAfG * mGfG * mCfA * mCfA * mAfGmGfGmCfAmC * T * mU	TGAGGCAGGGCACAAGGGCA CTU	XXOXO XOXOX OXOXO OOOOO XX
WV-5210	T * fG * mGfA * mGfG * mCfA * mGfG * mGfC * mAfC * mAfAmGfGmGfCmA * T * mU	TGGAGGCAGGGCACAAGGGCA TU	XXOXO XOXOX OXOXO OOOOO XX
WV-5211	T * fA * mGfA * mUfG * mAfG * mGfG * mAfG * mCfA * mG * fG * mC * fG * mU * T * mU	TAGAUGAGGGAGCAGGCGUTU	XXOXO XOXOX OXOXX XXXXXX
WV-5212	T * fU * mAfG * mAfU * mGfA * mGfG * mGfA *	TUAGAUGAGGGAGCAGGCGTU	XXOXO XOXOX OXOXX XXXXXX

	mGfC * mA * fG * mG * fC * mG * T * mU		
WV-5213	T * fG * mUfA * mGfA * mUfG * mAfG * mGfG * mAfG * mC * fA * mG * fG * mC * T * mU	TGUAGAUGAGGGAGCAGGCTU	XXOXO XOXOX OXOXX XXXXXX
WV-5214	T * fA * mGfU * mAfG * mAfU * mGfA * mGfG * mGfA * mG * fC * mA * fG * mG * T * mU	TAGUAGAUGAGGGAGCAGGTU	XXOXO XOXOX OXOXX XXXXXX
WV-5215	T * fC * mAfG * mUfA * mGfA * mUfG * mAfG * mGfG * mA * fG * mC * fA * mG * T * mU	TCAGUAGAUGAGGGAGCAGTU	XXOXO XOXOX OXOXX XXXXXX
WV-5216	T * fA * mCfA * mGfU * mAfG * mAfU * mGfA * mGfG * mG * fA * mG * fC * mA * T * mU	TACAGUAGAUGAGGGAGCATU	XXOXO XOXOX OXOXX XXXXXX
WV-5217	T * fC * mAfC * mAfG * mUfA * mGfA * mUfG * mAfG * mG * fG * mA * fG * mC * T * mU	TCACAGUAGAUGAGGGAGCTU	XXOXO XOXOX OXOXX XXXXXX
WV-5218	T * fA * mCfA * mCfA * mGfU * mAfG * mAfU * mGfA * mG * fG * mG * fA * mG * T * mU	TACACAGUAGAUGAGGGAGTU	XXOXO XOXOX OXOXX XXXXXX
WV-5219	T * fC * mAfC * mAfC * mAfG * mUfA * mGfA * mUfG * mA * fG * mG * fG * mA * T * mU	TCACACAGUAGAUGAGGGATU	XXOXO XOXOX OXOXX XXXXXX
WV-5220	T * fG * mCfA * mCfA * mCfA * mGfU * mAfG * mAfU * mG * fA * mG * fG * mG * T * mU	TGCACACAGUAGAUGAGGGTU	XXOXO XOXOX OXOXX XXXXXX
WV-5221	T * fU * mGfC * mAfC * mAfC * mAfG * mUfA *	TUGCACACAGUAGAUGAGGTU	XXOXO XOXOX OXOXX XXXXXX

	mGfA * mU * fG * mA * fG * mG * T * mU		
WV-5222	T * fG * mUfG * mCfA * mCfA * mCfA * mGfU * mAfG * mA * fU * mG * fA * mG * T * mU	TGUGCACACAGUAGAUGAGTU	XXOXO XOXOX OXOXX XXXXXX
WV-5223	T * fA * mGfU * mGfC * mAfC * mAfC * mAfG * mUfA * mG * fA * mU * fG * mA * T * mU	TAGUGCACACAGUAGAUGATU	XXOXO XOXOX OXOXX XXXXXX
WV-5224	T * fA * mAfG * mUfG * mCfA * mCfA * mCfA * mGfU * mA * fG * mA * fU * mG * T * mU	TAAGUGCACACAGUAGAUGTU	XXOXO XOXOX OXOXX XXXXXX
WV-5225	T * fG * mAfA * mGfU * mGfC * mAfC * mAfC * mAfG * mU * fA * mG * fA * mU * T * mU	TGAAGUGCACACAGUAGAUTU	XXOXO XOXOX OXOXX XXXXXX
WV-5226	T * fU * mGfA * mAfG * mUfG * mCfA * mCfA * mCfA * mG * fU * mA * fG * mA * T * mU	TUGAAGUGCACACAGUAGATU	XXOXO XOXOX OXOXX XXXXXX
WV-5227	T * fA * mUfG * mAfA * mGfU * mGfC * mAfC * mAfC * mA * fG * mU * fA * mG * T * mU	TAUGAAGUGCACACAGUAGTU	XXOXO XOXOX OXOXX XXXXXX
WV-5228	T * fG * mAfU * mGfA * mAfG * mUfG * mCfA * mCfA * mC * fA * mG * fU * mA * T * mU	TGAUGAAGUGCACACAGUATU	XXOXO XOXOX OXOXX XXXXXX
WV-5229	T * fA * mGfA * mUfG * mAfG * mGfG * mAfG * mCfA * mGfGmCfGmU * T * mU	TAGAUGAGGGAGCAGGCGUTU	XXOXO XOXOX OXOXO OOOXX
WV-5230	T * fU * mAfG * mAfU * mGfA * mGfG * mGfA *	TUAGAUGAGGGAGCAGGCGTU	XXOXO XOXOX OXOXO OOOXX

	mGfC * mAfGmGfCmG * T * mU		
WV-5231	T * fG * mUfA * mGfA * mUfG * mAfG * mGfG * mAfG * mCfAmGfGmC * T * mU	TGUAGAUGAGGGAGCAGGCTU	XXOXO XOXOX OXOXO OOOXX
WV-5232	T * fA * mGfU * mAfG * mAfU * mGfA * mGfG * mGfA * mGfCmAfGmG * T * mU	TAGUAGAUGAGGGAGCAGGTU	XXOXO XOXOX OXOXO OOOXX
WV-5233	T * fC * mAfG * mUfA * mGfA * mUfG * mAfG * mGfG * mAfGmCfAmG * T * mU	TCAGUAGAUGAGGGAGCAGTU	XXOXO XOXOX OXOXO OOOXX
WV-5234	T * fA * mCfA * mGfU * mAfG * mAfU * mGfA * mGfG * mGfAmGfCmA * T * mU	TACAGUAGAUGAGGGAGCATU	XXOXO XOXOX OXOXO OOOXX
WV-5235	T * fC * mAfC * mAfG * mUfA * mGfA * mUfG * mAfG * mGfGmAfGmC * T * mU	TCACAGUAGAUGAGGGAGCTU	XXOXO XOXOX OXOXO OOOXX
WV-5236	T * fA * mCfA * mCfA * mGfU * mAfG * mAfU * mGfA * mGfGmGfAmG * T * mU	TACACAGUAGAUGAGGGAGTU	XXOXO XOXOX OXOXO OOOXX
WV-5237	T * fC * mAfC * mAfC * mAfG * mUfA * mGfA * mUfG * mAfGmGfGmA * T * mU	TCACACAGUAGAUGAGGGATU	XXOXO XOXOX OXOXO OOOXX
WV-5238	T * fG * mCfA * mCfA * mCfA * mGfU * mAfG * mAfU * mGfAmGfGmG * T * mU	TGCACACAGUAGAUGAGGGTU	XXOXO XOXOX OXOXO OOOXX
WV-5239	T * fU * mGfC * mAfC * mAfC * mAfG * mUfA *	TUGCACACAGUAGAUGAGGTU	XXOXO XOXOX OXOXO OOOXX

	mGfA * mUfGmAfGmG * T * mU			
WV-5240	T * fG * mUfG * mCfA * mCfA * mCfA * mGfU * mAfG * mAfUmGfAmG * T * mU	TGUGCACACAGUAGAUGAGTU	XXOXO	XOXOX OXOXO OOOXX
WV-5241	T * fA * mGfU * mGfC * mAfC * mAfC * mAfG * mUfA * mGfAmUfGmA * T * mU	TAGUGCACACAGUAGAUGATU	XXOXO	XOXOX OXOXO OOOXX
WV-5242	T * fA * mAfG * mUfG * mCfA * mCfA * mCfA * mGfU * mAfGmAfUmG * T * mU	TAAGUGCACACAGUAGAUGTU	XXOXO	XOXOX OXOXO OOOXX
WV-5243	T * fG * mAfA * mGfU * mGfC * mAfC * mAfC * mAfG * mUfAmGfAmU * T * mU	TGAAGUGCACACAGUAGAUTU	XXOXO	XOXOX OXOXO OOOXX
WV-5244	T * fU * mGfA * mAfG * mUfG * mCfA * mCfA * mCfA * mGfUmAfGmA * T * mU	TUGAAGUGCACACAGUAGATU	XXOXO	XOXOX OXOXO OOOXX
WV-5245	T * fA * mUfG * mAfA * mGfU * mGfC * mAfC * mAfC * mAfGmUfAmG * T * mU	TAUGAAGUGCACACAGUAGTU	XXOXO	XOXOX OXOXO OOOXX
WV-5246	T * fG * mAfU * mGfA * mAfG * mUfG * mCfA * mCfA * mCfAmGfUmA * T * mU	TGAUGAAGUGCACACAGUATU	XXOXO	XOXOX OXOXO OOOXX
WV-5247	T * fA * mGfA * mUfG * mAfG * mGfG * mAfG * mCfA * mG * fG * mC * fG * mU * fG * mG * T * mU	TAGAUGAGGGAGCAGGCGUGGTU	XXOXO	XOXOX OXOXO XXXXXX XX
WV-5248	T * fU * mAfG * mAfU *	TUAGAUGAGGGAGCAGGCGUGTU	XXOXO	XOXOX OXOXO

	mGfA * mGfG * mGfA * mGfC * mA * fG * mG * fC * mG * fU * mG * T * mU		XXXXX XX
WV-5249	T * fG * mUfA * mGfA * mUfG * mAfG * mGfG * mAfG * mC * fA * mG * fG * mC * fG * mU * T * mU	TGUAGAUGAGGGAGCAGGCGUTU	XXOXO XOXOX OXOXX XXXXX XX
WV-5250	T * fA * mGfU * mAfG * mAfU * mGfA * mGfG * mGfA * mG * fC * mA * fG * mG * fC * mG * T * mU	TAGUAGAUGAGGGAGCAGGCGTU	XXOXO XOXOX OXOXX XXXXX XX
WV-5251	T * fC * mAfG * mUfA * mGfA * mUfG * mAfG * mGfG * mA * fG * mC * fA * mG * fG * mC * T * mU	TCAGUAGAUGAGGGAGCAGGCTU	XXOXO XOXOX OXOXX XXXXX XX
WV-5252	T * fA * mCfA * mGfU * mAfG * mAfU * mGfA * mGfG * mG * fA * mG * fC * mA * fG * mG * T * mU	TACAGUAGAUGAGGGAGCAGGTU	XXOXO XOXOX OXOXX XXXXX XX
WV-5253	T * fC * mAfC * mAfG * mUfA * mGfA * mUfG * mAfG * mG * fG * mA * fG * mC * fA * mG * T * mU	TCACAGUAGAUGAGGGAGCAGTU	XXOXO XOXOX OXOXX XXXXX XX
WV-5254	T * fA * mCfA * mCfA * mGfU * mAfG * mAfU * mGfA * mG * fG * mG * fA * mG * fC * mA * T * mU	TACACAGUAGAUGAGGGAGCATU	XXOXO XOXOX OXOXX XXXXX XX
WV-5255	T * fC * mAfC * mAfC * mAfG * mUfA * mGfA *	TCACACAGUAGAUGAGGGAGCTU	XXOXO XOXOX OXOXX XXXXX XX

	mUfG * mA * fG * mG * fG * mA * fG * mC * T * mU		
WV-5256	T * fG * mCfA * mCfA * mCfA * mGfU * mAfG * mAfU * mG * fA * mG * fG * mG * fA * mG * T * mU	TGCACACAGUAGAUGAGGGAGTU	XXOXO XOXOX OXOXX XXXXX XX
WV-5257	T * fU * mGfC * mAfC * mAfC * mAfG * mUfA * mGfA * mU * fG * mA * fG * mG * fG * mA * T * mU	TUGCACACAGUAGAUGAGGGATU	XXOXO XOXOX OXOXX XXXXX XX
WV-5258	T * fG * mUfG * mCfA * mCfA * mCfA * mGfU * mAfG * mA * fU * mG * fA * mG * fG * mG * T * mU	TGUGCACACAGUAGAUGAGGGTU	XXOXO XOXOX OXOXX XXXXX XX
WV-5259	T * fA * mGfU * mGfC * mAfC * mAfC * mAfG * mUfA * mG * fA * mU * fG * mA * fG * mG * T * mU	TAGUGCACACAGUAGAUGAGGTU	XXOXO XOXOX OXOXX XXXXX XX
WV-5260	T * fA * mAfG * mUfG * mCfA * mCfA * mCfA * mGfU * mA * fG * mA * fU * mG * fA * mG * T * mU	TAAGUGCACACAGUAGAUGAGTU	XXOXO XOXOX OXOXX XXXXX XX
WV-5261	T * fG * mAfA * mGfU * mGfC * mAfC * mAfC * mAfG * mU * fA * mG * fA * mU * fG * mA * T * mU	TGAAGUGCACACAGUAGAUGATU	XXOXO XOXOX OXOXX XXXXX XX
WV-5262	T * fU * mGfA * mAfG * mUfG * mCfA * mCfA * mCfA * mG * fU * mA *	TUGAAGUGCACACAGUAGAUGTU	XXOXO XOXOX OXOXX XXXXX XX

	fG * mA * fU * mG * T * mU		
WV-5263	T * fA * mUfG * mAfA * mGfU * mGfC * mAfC * mAfC * mA * fG * mU * fA * mG * fA * mU * T * mU	TAUGAAGUGCACACAGUAGUTU	XXOXO XOXOX OXOXX XXXXX XX
WV-5264	T * fG * mAfU * mGfA * mAfG * mUfG * mCfA * mCfA * mC * fA * mG * fU * mA * fG * mA * T * mU	TGAUGAAGUGCACACAGUAGATU	XXOXO XOXOX OXOXX XXXXX XX
WV-5265	T * fG * mGfA * mUfG * mAfA * mGfU * mGfC * mAfC * mA * fC * mA * fG * mU * fA * mG * T * mU	TGGAUGAAGUGCACACAGUAGTU	XXOXO XOXOX OXOXX XXXXX XX
WV-5266	T * fA * mGfG * mAfU * mGfA * mAfG * mUfG * mCfA * mC * fA * mC * fA * mG * fU * mA * T * mU	TAGGAUGAAGUGCACACAGUATU	XXOXO XOXOX OXOXX XXXXX XX
WV-5267	T * fA * mGfA * mUfG * mAfG * mGfG * mAfG * mCfA * mGfGmCfGmUfGmG * T * mU	TAGAUGAGGGAGCAGGCGUGGTU	XXOXO XOXOX OXOXO O0000 XX
WV-5268	T * fU * mAfG * mAfU * mGfA * mGfG * mGfA * mGfC * mAfGmGfCmGfUmG * T * mU	TUAGAUGAGGGAGCAGGCGUGTU	XXOXO XOXOX OXOXO O0000 XX
WV-5269	T * fG * mUfA * mGfA * mUfG * mAfG * mGfG * mAfG * mCfAmGfGmCfGmU * T * mU	TGUAGAUGAGGGAGCAGGCGUTU	XXOXO XOXOX OXOXO O0000 XX
WV-5270	T * fA * mGfU * mAfG * mAfU * mGfA * mGfG *	TAGUAGAUGAGGGAGCAGGCGTU	XXOXO XOXOX OXOXO O0000 XX

	mGfA * mGfCmAfGmGfCmG * T * mU		
WV-5271	T * fC * mAfG * mUfA * mGfA * mUfG * mAfG * mGfG * mAfGmCfAmGfGmC * T * mU	TCAGUAGAUGAGGGAGCAGGCTU	XXOXO XOXOX OXOXO 00000 XX
WV-5272	T * fA * mCfA * mGfU * mAfG * mAfU * mGfA * mGfG * mGfAmGfCmAfGmG * T * mU	TACAGUAGAUGAGGGAGCAGGTU	XXOXO XOXOX OXOXO 00000 XX
WV-5273	T * fC * mAfC * mAfG * mUfA * mGfA * mUfG * mAfG * mGfGmAfGmCfAmG * T * mU	TCACAGUAGAUGAGGGAGCAGTU	XXOXO XOXOX OXOXO 00000 XX
WV-5274	T * fA * mCfA * mCfA * mGfU * mAfG * mAfU * mGfA * mGfGmGfAmGfCmA * T * mU	TACACAGUAGAUGAGGGAGCATU	XXOXO XOXOX OXOXO 00000 XX
WV-5275	T * fC * mAfC * mAfC * mAfG * mUfA * mGfA * mUfG * mAfGmGfGmAfGmC * T * mU	TCACACAGUAGAUGAGGGAGCTU	XXOXO XOXOX OXOXO 00000 XX
WV-5276	T * fG * mCfA * mCfA * mCfA * mGfU * mAfG * mAfU * mGfAmGfGmGfAmG * T * mU	TGCACACAGUAGAUGAGGGAGTU	XXOXO XOXOX OXOXO 00000 XX
WV-5277	T * fU * mGfC * mAfC * mAfC * mAfG * mUfA * mGfA * mUfGmAfGmGfGmA * T * mU	TUGCACACAGUAGAUGAGGGATU	XXOXO XOXOX OXOXO 00000 XX
WV-5278	T * fG * mUfG * mCfA * mCfA * mCfA * mGfU * mAfG * mAfUmGfAmGfGmG * T * mU	TGUGCACACAGUAGAUGAGGGTU	XXOXO XOXOX OXOXO 00000 XX
WV-5279	T * fA * mGfU * mGfC * mAfC * mAfC * mAfG * * T * mU	TAGUGCACACAGUAGAUGAGGTU	XXOXO XOXOX OXOXO 00000 XX

	mUfA * mGfAmUfGmAfGmG * T * mU		
WV-5280	T * fA * mAfG * mUfG * mCfA * mCfA * mCfA * mGfU * mAfGmAfUmGfAmG * T * mU	TAAGUGCACACAGUAGAUGAGTU	XXOXO XOXOX OXOXO 00000 XX
WV-5281	T * fG * mAfA * mGfU * mGfC * mAfC * mAfC * mAfG * mUfAmGfAmUfGmA * T * mU	TGAAGUGCACACAGUAGAUGATU	XXOXO XOXOX OXOXO 00000 XX
WV-5282	T * fU * mGfA * mAfG * mUfG * mCfA * mCfA * mCfA * mGfUmAfGmAfUmG * T * mU	TUGAAGUGCACACAGUAGAUGTU	XXOXO XOXOX OXOXO 00000 XX
WV-5283	T * fA * mUfG * mAfA * mGfU * mGfC * mAfC * mAfC * mAfGmUfAmGfAmU * T * mU	TAUGAAGUGCACACAGUAGAUTU	XXOXO XOXOX OXOXO 00000 XX
WV-5284	T * fG * mAfU * mGfA * mAfG * mUfG * mCfA * mCfA * mCfAmGfUmAfGmA * T * mU	TGAUGAAGUGCACACAGUAGATU	XXOXO XOXOX OXOXO 00000 XX
WV-5285	T * fG * mGfA * mUfG * mAfA * mGfU * mGfC * mAfC * mAfCmAfGmUfAmG * T * mU	TGGAUGAAGUGCACACAGUAGTU	XXOXO XOXOX OXOXO 00000 XX
WV-5286	T * fA * mGfG * mAfU * mGfA * mAfG * mUfG * mCfA * mCfAmCfAmGfUmA * T * mU	TAGGAUGAAGUGCACACAGUATU	XXOXO XOXOX OXOXO 00000 XX
WV-6013	mGmCmAmC * SA * SA * SG * SG * SG * SC * SA * SC * RA * SG * SmAmCmUmU * SmC	GCACAAGGGCA CAGACUUC	00OSS SSSSS SRSSOOS
WV-6014	mCmAmC * SA * SA * SG * SG * SG * SC * SA *	CACAAGGGCACAGACUUC	OOSSS SSSSS RSSOOS

	SC * RA * SG * SmAmCmUmU * SmC		
WV-6015	mUmGmCmA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	UGCACACAGTAGATGAGGG	OOOSS SSSSS SRSSOOS
WV-6016	mGmCmA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	GCACACAGTAGATGAGGG	OOSSS SSSSS RSSOOS
WV-6506	G * SmGmCmA * SA * SA * SG * SG * SG * SC * SA * SC * SA * RG * SmAmCmUmU * SC	GGCACAAGGGCA CAGACUUC	SOOOS SSSSS SSSRS OOS
WV-8706	mG * SGeom5CeoAeomC * SA * SA * SG * SG * SG * SC * SA * SC * RA * SG * SmAmCmUmU * SmC	GGCACAAGGGCA CAGACUUC	SOOOS SSSSS SSRSS OOS
WV-8707	mG * SGeom5CeoAeomC * SA * SA * SG * SG * SG * SC * SA * SC * RA * SG * SmA * SmC * SmU * SmU * SmC	GGCACAAGGGCA CAGACUUC	SOOOS SSSSS SSRSS SSSS
WV-8708	mG * Geom5CeoAeomC * A * A * G * G * G * C * A * C * A * G * mAmCmUmU * mC	GGCACAAGGGCA CAGACUUC	XOOOX XXXXX XXXXX OOX
WV-8709	mG * Geom5CeoAeomC * A * A * G * G * G * C * A * C * A * G * mA * mC * mU * mU * mC	GGCACAAGGGCA CAGACUUC	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-8710	mG * STeoGeom5CeomA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	GTGCACACAGTAGATGAGGG	SOOOS SSSSS SSRSS OOS
WV-8711	mG * STeoGeom5CeomA *	GTGCACACAGTAGATGAGGG	SOOOS SSSSS SSRSS SSSS

	SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmG * SmA * SmG * SmG * SmG		
WV-8712	mG * TeoGeom5CeomA * C * A * C * A * G * T * A * G * A * T * mGmAmGmG * mG	GTGCACACAGTAGATGAGGG	XOOOX XXXXX XXXXX OOOX
WV-8713	mG * TeoGeom5CeomA * C * A * C * A * G * T * A * G * A * T * mG * mA * mG * mG * mG	GTGCACACAGTAGATGAGGG	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-9660	mA * GeoGeoGeomC * G * C * A * G * A * C * T * T * C * C * mA * mA * mA * mG * mG	AGGGCGCAGACTTCCAAAGG	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-9661	mA * AeoGeoGeomG * C * G * C * A * G * A * C * T * T * C * mC * mA * mA * mA * mG	AAGGGCGCAGACTTCCAAAG	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-9662	mC * AeoAeoGeomG * G * C * G * C * A * G * A * C * T * T * mC * mC * mA * mA * mA	CAAGGGCGCAGACTTCCAAA	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-9663	mA * m5CeoAeoAeomG * G * G * C * G * C * A * G * A * C * T * mU * mC * mC * mA * mA	ACAAGGGCGCAGACTUCCAA	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-9664	mC * Aeom5CeoAeomA * G * G * G * C * G * C * A * G * A * C * mU * mU * mC * mC * mA	CACAAGGGCGCAGACUCCA	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-9665	mG * m5CeoAeom5CeomA * A * G * G * G * C * G * C * A * G * A * mC * mU * mU * mC * mC	GCACAAGGGCGCAGACUCC	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX

WV-9666	mG * Geom5CeoAeomC * A * A * G * G * G * C * G * C * A * G * mA * mC * mU * mU * mC	GGCACAAGGGCGCAGACUUC	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-9667	mG * GeoGeom5CeomA * C * A * A * G * G * G * C * G * C * A * mG * mA * mC * mU * mU	GGGCACAAGGGCGCAGACUU	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-9668	mA * GeoGeoGeomC * A * C * A * A * G * G * G * * C * G * C * mA * mG * mA * mC * mU	AGGGCACAAGGGCGCAGACU	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-9669	mC * AeoGeoGeomG * C * A * C * A * A * G * G * * G * C * G * mC * mA * mG * mA * mC	CAGGGCACAAGGGCGCAGAC	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-9679	m5Ceo * Teom5CeoAeoGeo * T * A * A * C * A * T * T * G * A * C * Aeom5Ceom5CeoAeo * m5Ceo	CTCAGTAACATTGACACCAC	XOOOX XXXXX XXXXX OOOX
WV-9692	mG * mGmCmAmC * A * A * G * G * G * C * G * C * A * G * mAmCmUmU * mC	GGCACAAGGGCGCAGACUUC	XOOOX XXXXX XXXXX OOOX
WV-9693	mG * SmGmCmAmC * SA * SA * SG * SG * SG * SC * SG * SC * RA * SG * SmAmCmUmU * SmC	GGCACAAGGGCGCAGACUUC	SOOOS SSSSS SSRSS OOOO
WV-9854	L001mG * SmGmCmAmC * SA * SA * SG * SG * SG * SC * SA * SC * RA * SG * SmAmCmUmU * SmC	GGCACAAGGGCA CAGACUUC	OSOOO SSSSS SSSRS SOOOS
WV-9855	mG * SmGmCmAmC * SA * SA * SG * SG * SG * SC * SA * SC * RA * SG *	GGCACAAGGGCA CAGACUUC	SOOOS SSSSS SSRSS OOOO

	SmAmCmUmU * SmCL004		
WV-9856	L001mG * SmUmGmCmA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	GUGCACACAGTAGATGAGGG	OSOOO SSSSS SSSRS SOOOS
WV-9857	mG * SmUmGmCmA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmGL004	GUGCACACAGTAGATGAGGG	SOOOS SSSSS SSRSS OOS
WV-10107	POT * fA * mCfA * mGfA * mCfU * mUfC * mCfA * mAfA * mG * fG * mC * fU * mC * fC * mG * T * mU	TACAGACUCCAAAGGCUCCGTU	XXOXO XOXOX OXOXX XXXXX XX
WV-10108	POT * fC * mAfC * mAfG * mAfC * mUfU * mCfC * mAfA * mA * fG * mG * fC * mU * fC * mC * T * mU	TCACAGACUCCAAAGGCUCCTU	XXOXO XOXOX OXOXX XXXXX XX
WV-10109	POT * fG * mCfA * mCfA * mGfA * mCfU * mUfC * mCfA * mA * fA * mG * fG * mC * fU * mC * T * mU	TGCACAGACUCCAAAGGCUCTU	XXOXO XOXOX OXOXX XXXXX XX
WV-10110	POT * fG * mGfC * mAfC * mAfG * mAfC * mUfU * mCfC * mA * fA * mA * fG * mG * fC * mU * T * mU	TGGCAGACUCCAAAGGCUTU	XXOXO XOXOX OXOXX XXXXX XX
WV-10111	POT * fG * mGfG * mCfA * mCfA * mGfA * mCfU * mUfC * mC * fA * mA * fA * mG * fG * mC * T * mU	TGGGCACAGACUCCAAAGGCTU	XXOXO XOXOX OXOXX XXXXX XX
WV-10112	POT * fA * mGfG * mGfC * mAfC * mAfG * mAfC * mUfU * mC * fC * mA * fA * mA * fG * mG * T * mU	TAGGCACAGACUCCAAAGGTU	XXOXO XOXOX OXOXX XXXXX XX
WV-10113	POT * fA * mAfG * mGfG * mCfA * mCfA * mGfA * mCfU * mU * fC * mC * fA	TAAGGCACAGACUCCAAAGTU	XXOXO XOXOX OXOXX XXXXX XX

	* mA * fA * mG * T * mU		
WV-10114	POT * fC * mAfA * mGfG * mGfC * mAfC * mAfG * mAfC * mU * fU * mC * fC * mA * fA * mA * T * mU	TCAAGGGCACAGACUCCAAATU	XXOXO XOXOX OXOXX XXXXX XX
WV-10115	POT * fA * mCfA * mAfG * mGfG * mCfA * mCfA * mGfA * mC * fU * mU * fC * mC * fA * mA * T * mU	TACAAGGGCACAGACUCCAAATU	XXOXO XOXOX OXOXX XXXXX XX
WV-10116	POT * fC * mAfC * mAfA * mGfG * mGfC * mAfC * mAfG * mA * fC * mU * fU * mC * fC * mA * T * mU	TCACAAGGGCACAGACUCCATU	XXOXO XOXOX OXOXX XXXXX XX
WV-10117	POT * fG * mCfA * mCfA * mAfG * mGfG * mCfA * mCfA * mG * fA * mC * fU * mU * fC * mC * T * mU	TGCACAAGGGCA CAGACUUCCTU	XXOXO XOXOX OXOXX XXXXX XX
WV-10118	POT * fG * mGfC * mAfC * mAfA * mGfG * mGfC * mAfC * mA * fG * mA * fC * mU * fU * mC * T * mU	TGGCACAAGGGCA CAGACUUCTU	XXOXO XOXOX OXOXX XXXXX XX
WV-10119	POT * fG * mGfG * mCfA * mCfA * mAfG * mGfG * mCfA * mC * fA * mG * fA * mC * fU * mU * T * mU	TGGGCACAAGGGCA CAGACUUTU	XXOXO XOXOX OXOXX XXXXX XX
WV-10120	POT * fA * mGfG * mGfC * mAfC * mAfA * mGfG * mGfC * mA * fC * mA * fG * mA * fC * mU * T * mU	TAGGGCACAAGGGCA CAGACUTU	XXOXO XOXOX OXOXX XXXXX XX
WV-10121	POT * fC * mAfG * mGfG * mCfA * mCfA * mAfG * mGfG * mC * fA * mC * fA * mG * fA * mC * T * mU	TCAGGGCACAAGGGCA CAGACTU	XXOXO XOXOX OXOXX XXXXX XX

WV-10122	POT * fG * mCfA * mGfG * mGfC * mAfC * mAfA * mGfG * mG * fC * mA * fC * mA * fG * mA * T * mU	TGCAGGGCACAAGGGCA CAGATU	XXOXO XOXOX OXOXX XXXXX XX
WV-10123	POT * fG * mGfC * mAfG * mGfG * mCfA * mCfA * mAfG * mG * fG * mC * fA * mC * fA * mG * T * mU	TGGCAGGGCACAAGGGCA CAGTU	XXOXO XOXOX OXOXX XXXXX XX
WV-10124	POT * fA * mGfG * mCfA * mGfG * mGfC * mAfC * mAfA * mG * fG * mG * fC * mA * fC * mA * T * mU	TAGGCAGGGCACAAGGGCA CATU	XXOXO XOXOX OXOXX XXXXX XX
WV-10125	POT * fG * mAfG * mGfC * mAfG * mGfG * mCfA * mCfA * mA * fG * mG * fG * mC * fA * mC * T * mU	TGAGGCAGGGCACAAGGGCA CTU	XXOXO XOXOX OXOXX XXXXX XX
WV-10126	POT * fG * mGfA * mGfG * mCfA * mGfG * mGfC * mAfC * mA * fA * mG * fG * mG * fC * mA * T * mU	TGGAGGCAGGGCACAAGGGCA TU	XXOXO XOXOX OXOXX XXXXX XX
WV-10127	POT * fA * mCfA * mGfA * mCfU * mUfC * mCfA * mAfA * mGfGmCfUmCfCmG * T * mU	TACAGACUCCAAAGGCUCCTU	XXOXO XOXOX OXOXO OOOOO XX
WV-10128	POT * fC * mAfC * mAfG * mAfC * mUfU * mCfC * mAfA * mAfGmGfCmUfCmC * T * mU	TCACAGACUCCAAAGGCUCCTU	XXOXO XOXOX OXOXO OOOOO XX
WV-10129	POT * fG * mCfA * mCfA * mGfA * mCfU * mUfC * mCfA * mAfAmGfGmCfUmC * T * mU	TGCACAGACUCCAAAGGCUCTU	XXOXO XOXOX OXOXO OOOOO XX
WV-10130	POT * fG * mGfC * mAfC * mAfG * mAfC * mUfU * mCfC * mAfAmAfGmGfCmU * T * mU	TGGCACAGACUCCAAAGGCUTU	XXOXO XOXOX OXOXO OOOOO XX

WV-10131	POT * fG * mGfG * mCfA * mCfA * mGfA * mCfU * mUfC * mCfAmAfAmGfGmC * T * mU	TGGGCACAGACUCCAAAGGCTU	XXOXO XOXOX OXOXO 00000 XX
WV-10132	POT * fA * mGfG * mGfC * mAfC * mAfG * mAfC * mUfU * mCfCmAfAmAfGmG * T * mU	TAGGGCACAGACUCCAAAGGTTU	XXOXO XOXOX OXOXO 00000 XX
WV-10133	POT * fA * mAfG * mGfG * mCfA * mCfA * mGfA * mCfU * mUfCmCfAmAfAmG * T * mU	TAAGGGCACAGACUCCAAAGTTU	XXOXO XOXOX OXOXO 00000 XX
WV-10134	POT * fC * mAfA * mGfG * mGfC * mAfC * mAfG * mAfC * mUfUmCfCmAfAmA * T * mU	TCAAGGGCACAGACUCCAAATU	XXOXO XOXOX OXOXO 00000 XX
WV-10135	POT * fA * mCfA * mAfG * mGfG * mCfA * mCfA * mGfA * mCfUmUfCmCfAmA * T * mU	TACAAGGGCACAGACUCCAAATU	XXOXO XOXOX OXOXO 00000 XX
WV-10136	POT * fC * mAfC * mAfA * mGfG * mGfC * mAfC * mAfG * mAfCmUfUmCfCmA * T * mU	TCACAAGGGCACAGACUCCATU	XXOXO XOXOX OXOXO 00000 XX
WV-10137	POT * fG * mCfA * mCfA * mAfG * mGfG * mCfA * mCfA * mGfAmCfUmUfCmC * T * mU	TGCACAAGGGCA CAGACUUCCTU	XXOXO XOXOX OXOXO 00000 XX
WV-10138	POT * fG * mGfC * mAfC * mAfA * mGfG * mGfC * mAfC * mAfGmAfCmUfUmC * T * mU	TGGCACAAGGGCA CAGACUUCTU	XXOXO XOXOX OXOXO 00000 XX
WV-10139	POT * fG * mGfG * mCfA * mCfA * mAfG * mGfG * mCfA * mCfAmGfAmCfUmU * T * mU	TGGGCACAAGGGCA CAGACUUTU	XXOXO XOXOX OXOXO 00000 XX

WV-10140	POT * fA * mGfG * mGfC * mAfC * mAfA * mGfG * mGfC * mAfCmAfGmAfCmU * T * mU	TAGGGCACAAGGGCA CAGACUTU	XXOXO XOXOX OXOXO 00000 XX
WV-10141	POT * fC * mAfG * mGfG * mCfA * mCfA * mAfG * mGfG * mCfAmCfAmGfAmC * T * mU	TCAGGGCACAAGGGCA CAGACTU	XXOXO XOXOX OXOXO 00000 XX
WV-10142	POT * fG * mCfA * mGfG * mGfC * mAfC * mAfA * mGfG * mGfCmAfCmAfGmA * T * mU	TGCAGGGCACAAGGGCA CAGATU	XXOXO XOXOX OXOXO 00000 XX
WV-10143	POT * fG * mGfC * mAfG * mGfG * mCfA * mCfA * mAfG * mGfGmCfAmCfAmG * T * mU	TGGCAGGGCACAAGGGCA CAGTU	XXOXO XOXOX OXOXO 00000 XX
WV-10144	POT * fA * mGfG * mCfA * mGfG * mGfC * mAfC * mAfA * mGfGmGfCmAfCmA * T * mU	TAGGCAGGGCACAAGGGCA CATU	XXOXO XOXOX OXOXO 00000 XX
WV-10145	POT * fG * mAfG * mGfC * mAfG * mGfG * mCfA * mCfA * mAfGmGfGmCfAmC * T * mU	TGAGGCAGGGCACAAGGGCA CTU	XXOXO XOXOX OXOXO 00000 XX
WV-10146	POT * fG * mGfA * mGfG * mCfA * mGfG * mGfC * mAfC * mAfAmGfGmGfCmA * T * mU	TGGAGGCAGGGCACAAGGGCA TU	XXOXO XOXOX OXOXO 00000 XX
WV-10213	fA*fA*fC*fA*fA*fGfAfUfGfA fAfG rA rG rC* rA rC rC rA rA rG rU rU rU rA rG rA rG rC rU rA rU*mG*mC*mU	AACAAGAUGA AGAGCACCAA GUUUUAGAGCU AUGCU	XXX0000000 0000X0000 000000000 00XXX

WV-10483	Mod012L001mG * SmGmCmAmC * SA * SA * SG * SG * SG * SC * SA * SC * RA * SG * SmAmCmUmU * SmC	GGCACAAGGGCA CAGACUUC	OS000 SSSSS SSSRS SO00S
WV-10484	Mod085L001mG * SmGmCmAmC * SA * SA * SG * SG * SG * SC * SA * SC * RA * SG * SmAmCmUmU * SmC	GGCACAAGGGCA CAGACUUC	OS000 SSSSS SSSRS SO00S
WV-10485	mG * SmGmCmAmC * SA * SA * SG * SG * SG * SC * SA * SC * RA * SG * SmAmCmUmU * SmCL004Mod012	GGCACAAGGGCA CAGACUUC	SO00S SSSSS SSRSS OOOS
WV-10486	Mod086L001mG * SmGmCmAmC * SA * SA * SG * SG * SG * SC * SA * SC * RA * SG * SmAmCmUmU * SmC	GGCACAAGGGCA CAGACUUC	OS000 SSSSS SSSRS SO00S
WV-10631	Mod012L001mG * SmUmGmCmA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	GUGCACACAGTAGATGAGGG	OS000 SSSSS SSSRS SO00S
WV-10632	Mod085L001mG * SmUmGmCmA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	GUGCACACAGTAGATGAGGG	OS000 SSSSS SSSRS SO00S
WV-10633	mG * SmUmGmCmA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmGL004Mod012	GUGCACACAGTAGATGAGGG	SO00S SSSSS SSRSS OOOS

WV-10640	mG * SmGmCmAmC * SA * SA * SG * SG * SG * SC * SA * SC * RA * SG * SmAmCmUmU * SmCL004Mod085	GGCACAAGGGCA CAGACUUC	S00OS SSSSS SSRSS 00OS
WV-10641	mG * SmGmCmAmC * SA * SA * SG * SG * SG * SC * SA * SC * RA * SG * SmAmCmUmU * SmCL004Mod086	GGCACAAGGGCA CAGACUUC	S00OS SSSSS SSRSS 00OS
WV-10642	Mod086L001mG * SmUmGmCmA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	GUGCACACAGTAGATGAGGG	OS00O SSSSS SSSRS S00OS
WV-10643	mG * SmUmGmCmA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmGL004Mod085	GUGCACACAGTAGATGAGGG	S00OS SSSSS SSRSS 00OS
WV-10644	mG * SmUmGmCmA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmGL004Mod086	GUGCACACAGTAGATGAGGG	S00OS SSSSS SSRSS 00OS
WV-10765	rG rC rC rU rU rU rG rG rA rA rG rU rC rU rG rC rG rC rC rC rU rU rG rU rG rC rC rC rU rG rC	GCCUUUGGAAGUCUGCGCCC UUGUGCCCUGC	00000 00000 00000 00000 00000 00000
WV-10766	rG rU rG rG rU rG rU rC rA rA rU rG rU rU rA rC rU rG rA rG	GUGGUGUCA AUGUACUGAG	00000 00000 00000 0000

WV-10767	mA * SGeoGeoGeomC * SG * SC * RA * SG * SA * SC * ST * ST * SC * SC * SmA * SmA * SmA * SmG * SmG	AGGGCGCAGACTTCAAAGG	SOOOS SRSSS SSSSS SSSS
WV-10768	mA * SAeoGeoGeomG * SC * SG * SC * RA * SG * SA * SC * ST * ST * SC * SmC * SmA * SmA * SmA * SmG	AAGGGCGCAGACTTCAAAG	SOOOS SSRSS SSSSS SSSS
WV-10769	mC * SAeoAeoGeomG * SG * SC * SG * SC * RA * SG * SA * SC * ST * ST * SmC * SmC * SmA * SmA * SmA	CAAGGGCGCAGACTTCCAAA	SOOOS SSSRS SSSSS SSSS
WV-10770	mA * Sm5CeoAeoAeomG * SG * SG * SC * SG * SC * RA * SG * SA * SC * ST * SmU * SmC * SmC * SmA * SmA	ACAAGGGCGCAGACTUCCAA	SOOOS SSSSR SSSSS SSSS
WV-10771	mC * SAeom5CeoAeomA * SG * SG * SG * SC * SG * SC * RA * SG * SA * SC * SmU * SmU * SmC * SmC * SmA	CACAAGGGCGCAGACUCCA	SOOOS SSSSS RSSSS SSSS
WV-10772	mG * Sm5CeoAeom5CeomA * SA * SG * SG * SG * SC * SG * SC * RA * SG * SA * SmC * SmU * SmU * SmC * SmC	GCACAAGGGCGCAGACUCC	SOOOS SSSSS SRSSS SSSS
WV-10773	mG * SGeom5CeoAeomC * SA * SA * SG * SG * SG * SC * SG * SC * RA * SG * SmA * SmC * SmU * SmU * SmC	GGCACAAGGGCGCAGACUUC	SOOOS SSSSS SSRSS SSSS

WV-10774	mG * SGeoGeom5CeomA * SC * SA * SA * SG * SG * SG * SC * SG * SC * RA * SmG * SmA * SmC * SmU * SmU	GGGCACAAGGGCGCAGACUU	SOOOS SSSSS SSSRS SSSS
WV-10775	mA * SGeoGeoGeomC * SA * SC * SA * SA * SG * SG * SG * SC * SG * SC * RmA * SmG * SmA * SmC * SmU	AGGGCACAAGGGCGCAGACU	SOOOS SSSSS SSSSR SSSS
WV-10776	mC * SAeoGeoGeomG * SC * SA * SC * SA * SA * SG * SG * SG * SC * SG * SmC * RmA * SmG * SmA * SmC	CAGGGCACAAGGGCGCAGAC	SOOOS SSSSS SSSSS RSSS
WV-10783	mC * m5Ceom5CeoGeomC * C * G * T * A * G * C * C * T * G * G * mG * mA * mC * mC * mC	CCCCCGTAGCCTGGGACCC	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10784	mC * m5Ceom5Ceom5CeomG * C * C * G * T * A * G * C * C * T * G * mG * mG * mA * mC * mC	CCCCCGTAGCCTGGGACC	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10785	mC * Aeoteom5CeomC * C * C * G * C * C * G * T * A * G * C * mC * mU * mG * mG * mG	CATCCCCGCCGTAGCCUGGG	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10786	mC * m5Ceom5Ceom5CeomC * A * T * C * C * C * C * G * C * C * G * mU * mA * mG * mC * mC	CCGCCATCCCCGCCGUAGCC	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10787	mA * m5Ceom5CeoGeomC * C * A * T * C * C * C * C * G * C * C * mG * mU * mA * mG * mC	ACGCCATCCCCGCCGUAGC	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX

WV-10788	mU * Aeom5Ceom5CeomG * C * C * A * T * C * C * C * C * G * C * mC * mG * mU * mA * mG	UACCGCCATCCCCGCGUAG	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10789	mU * TeoAeom5CeomC * G * C * C * A * T * C * C * * C * C * G * mC * mC * mG * mU * mA	UTACCGCCATCCCCGCGUA	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10790	mG * TeoTeoAeomC * C * G * C * C * A * T * C * C * C * C * mG * mC * mC * mG * mU	GTTACCGCCATCCCCGCGU	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10791	mG * GeoTeoTeomA * C * C * G * C * C * A * T * C * C * C * mC * mG * mC * mC * mG	GTTACCGCCATCCCCGCGG	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10792	mA * GeoGeoGeomU * T * A * C * C * G * C * C * A * T * C * mC * mC * mC * mG * mC	AGGGUTACCGCCATCCCCG	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10793	mC * AeomGeoGeomG * T * T * A * C * C * G * C * C * A * T * mC * mC * mC * mC * mG	CAGGGTTACCGCCATCCCCG	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10794	mG * m5CeomAeomGeomG * G * T * T * A * C * C * G * C * C * A * mU * mC * mC * mC * mC	GCAGGGTTACCGCCAUCCCC	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10795	mU * Geom5CeomAeomG * G * G * T * T * A * C * C * * G * C * C * mA * mU * mC * mC * mC	UGCAGGGTTACCGCCAUCCC	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10796	mA * Geom5Ceom5CeomG * G * G * G * G * T * T * C * G * T * G * mU * mC * mG * mC * mC	AGCCGGGGTTTCGTGUCGCC	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX

WV-10797	mG * Aeom5CeomC * G * G * G * G * G * T * T * C * G * T * mG * mU * mC * mG * mC	GAGCCGGGGTTCGTGUCGC	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10798	mG * GeoAeomC * C * G * G * G * G * G * T * T * C * G * mU * mG * mU * mC * mG	GGAGCCGGGGTTCGUGUCG	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10799	mC * GeoGeoAeomG * C * C * G * G * G * G * G * T * T * C * mG * mU * mG * mU * mC	CGGAGCCGGGGTTCGUGUC	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10800	mC * m5Ceom5CeomC * A * T * G * G * G * C * T * C * T * G * mG * mG * mU * mU * mG	CCCTCATGGGCTCTGGGUUG	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10801	mU * m5Ceom5Ceom5CeomU * C * A * T * G * G * G * * C * T * C * T * mG * mG * mG * mU * mU	UCCCUATGGGCTCTGGGUU	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10802	mC * Aeom5CeomA * G * G * G * G * G * C * G * G * G * T * mG * mU * mC * mC * mC	CAGGAGGGGGCGGGTGUCCC	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10803	mC * m5CeomAeomG * A * G * G * G * G * G * C * G * G * G * mU * mG * mU * mC * mC	CCAGGAGGGGGCGGGUGUCC	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10804	mC * m5Ceom5CeomAeomA * G * T * G * A * G * G * G * A * G * C * mG * mG * mG * mG * mC	CCCAAGTGAGGGAGCGGGGC	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10805	mA * GeoGeo5CeomC * C * C * A * A * C * A * A * G * G * C * mU * mC * mU * mG * mC	AGGCCCAACAAGGCUCUGC	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX

WV-10806	mG * Geom5CeoTeomC * T * G * G * G * T * T * G * C * T * G * mG * mG * mU * mC * mA	GGCTCTGGGTTGCTGGGUCA	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10807	mG * Teom5Ceom5CeomC * T * C * A * T * G * G * G * C * T * C * mU * mG * mG * mG * mU	GTCCCTCATGGGCTCUGGGU	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10808	mG * TeoGeoTeomC * C * C * T * C * A * T * G * G * G * C * mU * mC * mU * mG * mG	GTGTCCCTCATGGGCUCUGG	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10809	mC * m5CeoAeoTeomC * C * C * C * G * C * C * G * T * A * G * mC * mC * mU * mG * mG	CCATCCCCGCCGTAGCCUGG	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10810	mG * m5Ceom5CeoAeomU * C * C * C * C * G * C * C * G * T * A * mG * mC * mC * mU * mG	GCCAUCCCCGCCGTAGCCUG	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10811	mC * Geom5Ceom5CeomA * T * C * C * C * C * G * C * C * G * T * mA * mG * mC * mC * mU	CGCCATCCCCGCCGTAGCCU	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10812	mG * GeoGeoTeomU * A * C * C * G * C * C * A * T * C * C * mC * mC * mG * mC * mC	GGGTUACCGCCATCCCCGCC	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10813	mG * GeoGeom5CeomU * C * T * G * G * G * T * T * G * C * T * mG * mG * mG * mU * mC	GGGCUCTGGGTTGCTGGGUC	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10814	mA * GeoGeoAeomG * G * G * G * G * C * G * G * G * T * G * mU * mC * mC * mC * mU	AGGAGGGGGCGGGTGUCCCU	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX

WV-10815	mG * GeoTeoGeomU * C * C * C * T * C * A * T * G * G * G * mC * mU * mC * mU * mG	GGTGUCCCTCATGGGCUCUG	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10816	mU * GeoTeom5CeomC * C * T * C * A * T * G * G * G * C * T * mC * mU * mG * mG * mG	UGTCCCTCATGGGCTCUGGG	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10817	mU * GeoGeoGeomC * T * C * T * G * G * G * T * T * G * C * mU * mG * mG * mG * mU	UGGGCTCTGGGTTGCUGGGU	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10818	mA * m5CeoAeoGeomU * G * T * T * G * G * C * C * A * T * G * mC * mC * mC * mA * mG	ACAGUGTTGGCCATGCCAG	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10819	mA * m5Ceom5CeoGeomC * G * A * C * C * C * T * C * T * G * G * mA * mC * mA * mG * mG	ACCGCGACCCTCTGGACAGG	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10820	mU * Aeom5Ceom5CeomG * C * G * A * C * C * C * T * C * T * G * mG * mA * mC * mA * mG	UACCGCGACCCTCTGGACAG	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10821	mG * TeoAeom5CeomC * G * C * G * A * C * C * C * T * C * T * mG * mG * mA * mC * mA	GTACCGCGACCCTCTGGACA	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10822	mG * GeoTeoAeomC * C * G * C * G * A * C * C * C * T * C * mU * mG * mG * mA * mC	GGTACCGCGACCCTCUGGAC	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10823	mA * GeoGeoTeomA * C * C * G * C * G * A * C * C * C * T * mC * mU * mG * mG * mA	AGGTACCGCGACCCTCUGGA	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX

WV-10824	mC * AeoGeoGeomG * A * G * G * T * A * C * C * G * C * G * mA * mC * mC * mC * mU	CAGGGAGGTACCGCGACCCU	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10825	mU * m5CeoAeoGeomG * G * A * G * G * T * A * C * C * G * C * mG * mA * mC * mC * mC	UCAGGGAGGTACCGCGACCC	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10826	mC * Teom5CeoAeomG * G * G * A * G * G * T * A * C * C * G * mC * mG * mA * mC * mC	CTCAGGGAGGTACCGCGACC	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10827	mC * m5CeoTeom5CeomA * G * G * G * A * G * G * T * A * C * C * mG * mC * mG * mA * mC	CCTCAGGGAGGTACCGCGAC	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10828	mG * GeoAeoAeomA * G * C * C * T * G * G * C * C * T * C * mA * mG * mG * mG * mA	GGAAAGCCTGGCCTCAGGGA	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10829	mA * TeoGeom5CeomC * C * A * G * C * A * C * G * C * A * G * mG * mC * mC * mA * mG	ATGCCCAGCACGCAGGCCAG	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10830	mG * m5Ceom5CeoAeomU * G * C * C * C * A * G * C * A * C * G * mC * mA * mG * mG * mC	GCCAUGCCCAGCACGCAGGC	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10831	mC * AeoGeom5CeomA * C * G * C * A * G * G * C * C * A * G * mG * mG * mG * mC * mG	CAGCACGCAGGCCAGGGGCG	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10832	mC * AeoTeoGeomC * C * C * A * G * C * A * C * G * C * A * mG * mG * mC * mC * mA	CATGCCCAGCACGCAGGCCA	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX

WV-10833	mC * m5CeoAeoTeomG * C * C * C * A * G * C * A * C * G * C * mA * mG * mG * mC * mC	CCATGCCAGCACGCAGGCC	X000X XXXXX XXXXX XXXX
WV-10834	mG * m5CeoGeoAeomC * C * C * T * C * T * G * G * A * C * A * mG * mG * mG * mA * mA	GCGACCCTCTGGACAGGGAA	X000X XXXXX XXXXX XXXX
WV-10835	mU * Geom5Ceom5CeomC * A * G * C * A * C * G * C * A * G * G * mC * mC * mA * mG * mG	UGCCCAGCACGCAGGCCAGG	X000X XXXXX XXXXX XXXX
WV-10836	mA * AeoAeoGeomC * C * T * G * G * C * C * T * C * A * G * mG * mG * mA * mG * mG	AAAGCCTGGCCTCAGGGAGG	X000X XXXXX XXXXX XXXX
WV-10837	mG * m5Ceom5Ceom5CeomA * G * C * A * C * G * C * A * G * G * C * mC * mA * mG * mG * mG	GCCCAGCACGCAGGCCAGGG	X000X XXXXX XXXXX XXXX
WV-10838	mC * m5Ceom5CeoAeomG * C * A * C * G * C * A * G * G * C * C * mA * mG * mG * mG * mG	CCCAGCACGCAGGCCAGGGG	X000X XXXXX XXXXX XXXX
WV-10839	mG * Geom5Ceom5CeomA * T * G * C * C * C * A * G * C * A * C * mG * mC * mA * mG * mG	GGCCATGCCAGCACGCAGG	X000X XXXXX XXXXX XXXX
WV-10840	mC * Geom5CeoAeomG * G * C * C * A * G * G * G * G * C * G * mC * mG * mG * mG * mG	CGCAGGCCAGGGGCGGGG	X000X XXXXX XXXXX XXXX
WV-10841	mA * Geom5CeoAeomC * G * C * A * G * G * C * C * A * G * G * mG * mG * mC * mG * mC	AGCACGCAGGCCAGGGGCGC	X000X XXXXX XXXXX XXXX

WV-10842	mC * m5CeoAeoGeomC * A * C * G * C * A * G * G * C * C * A * mG * mG * mG * mG * mC	CCAGCACGCAGGCCAGGGGC	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10843	mG * m5CeoAeoGeomG * C * C * A * G * G * G * G * C * G * C * mG * mG * mG * mG * mC	GCAGGCCAGGGGCGCGGGGC	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10862	mC * SmAmC * SA * SA * SG * SG * SG * SC * SG * SC * RA * SG * SmAmC * SmU	CACAAGGGCGCAGACU	SOSSS SSSSS RSSOS
WV-10863	mA * SmGmG * SG * SC * SG * SC * RA * SG * SmAmC * SmU	AGGGCGCAGACU	SOSSS SRSSOS
WV-10864	mG * SmUmGmCmA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SG * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	GUGCACACAGTGGATGAGGG	SOOOS SSSSS SSRSS OOOS
WV-10865	mG * SmCmA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SG * SG * RA * ST * SmGmA * SmG	GCACACAGTGGATGAG	SOSSS SSSSS RSSOS
WV-10866	mA * SC * SA * SG * ST * SG * SG * RA * ST * SmGmA * SmG	ACAGTGGATGAG	SSSSS SRSSOS
WV-10867	mA * SmCmA * SG * ST * SG * SG * RA * ST * SmGmA * SmG	ACAGTGGATGAG	SOSSS SRSSOS
WV-10889	mG * mA * mG * mC * mG * T * A * G * A * A * A * C * C * C * T * mC * mC * mA * mA * mA	GAGCGTAGAAACCCTCCAAA	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10890	mU * mG * mA * mG * mC * G * T * A * G * A * A * A * C * C * C * mU *	UGAGCGTAGAAACCCUCCAA	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX

	mC * mC * mA * mA		
WV-10891	mC * mU * mG * mA * mG * C * G * T * A * G * A * A * A * C * C * mC * mU * mC * mC * mA	CUGAGCGTAGAAACCCUCCA	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10892	mG * mC * mU * mG * mA * G * C * G * T * A * G * A * A * A * C * mC * mC * mU * mC * mC	GCUGAGCGTAGAAACCCUCC	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10893	mG * mG * mC * mU * mG * A * G * C * G * T * A * G * A * A * A * mC * mC * mC * mU * mC	GGCUGAGCGTAGAAACCCUC	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10894	mA * mG * mG * mC * mU * G * A * G * C * G * T * A * G * A * A * mA * mC * mC * mC * mU	AGGUGAGCGTAGAAACCCU	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10895	mA * mA * mG * mG * mC * T * G * A * G * C * G * T * A * G * A * mA * mA * mC * mC * mC	AAGGCTGAGCGTAGAAACCC	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10896	mC * mA * mA * mG * mG * C * T * G * A * G * C * G * T * A * G * mA * mA * mA * mC * mC	CAAGGCTGAGCGTAGAAACC	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10897	mC * mC * mA * mA * mG * G * C * T * G * A * G * C * G * T * A * mG * mA * mA * mA * mC	CCAAGGCTGAGCGTAGAAAC	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10898	mU * mC * mC * mA * mA * G * G * C * T * G * A * G * C * G * T * mA * mG * mA * mA * mA	UCCAAGGCTGAGCGTAGAAA	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10899	mG * mAmGmCmG * T * A * G * A * A * A * C * C * C * T * mCmCmA * mA	GAGCGTAGAAACCCCTCAAA	XOOOX XXXXX XXXXX OOOX

WV-10900	mU * mGmAmGmC * G * T * A * G * A * A * A * C * C * C * mUmCmCmA * mA	UGAGCGTAGAAACCCUCCAA	XOOOX XXXXX XXXXX OOOX
WV-10901	mC * mUmGmAmG * C * G * T * A * G * A * A * A * C * C * mCmUmCmC * mA	CUGAGCGTAGAAACCCUCCA	XOOOX XXXXX XXXXX OOOX
WV-10902	mG * mCmUmGmA * G * C * G * T * A * G * A * A * A * C * mCmCmUmC * mC	GCUGAGCGTAGAAACCCUCC	XOOOX XXXXX XXXXX OOOX
WV-10903	mG * mGmCmUmG * A * G * C * G * T * A * G * A * A * A * mCmCmUmC * mC	GGCUGAGCGTAGAAACCCUC	XOOOX XXXXX XXXXX OOOX
WV-10904	mA * mGmGmCmU * G * A * G * C * G * T * A * G * A * A * mAmCmCmC * mU	AGGCUGAGCGTAGAAACCCU	XOOOX XXXXX XXXXX OOOX
WV-10905	mA * mAmGmGmC * T * G * A * G * C * G * T * A * G * A * mAmAmCmC * mC	AAGGCTGAGCGTAGAAACCC	XOOOX XXXXX XXXXX OOOX
WV-10906	mC * mAmAmGmG * C * T * G * A * G * C * G * T * A * G * mAmAmAmC * mC	CAAGGCTGAGCGTAGAAACC	XOOOX XXXXX XXXXX OOOX
WV-10907	mC * mCmAmAmG * G * C * T * G * A * G * C * G * T * A * mGmAmAmA * mC	CCAAGGCTGAGCGTAGAAAC	XOOOX XXXXX XXXXX OOOX
WV-10908	mU * mCmCmAmA * G * G * C * T * G * A * G * C * G * T * mAmGmAmA * mA	UCCAAGGCTGAGCGTAGAAA	XOOOX XXXXX XXXXX OOOX
WV-10909	Geo * Aeo * Geo * m5Ceo * Geo * T * A * G * A * A * A * C * C * C * T * m5Ceo * m5Ceo * Aeo * Aeo * Aeo	GAGCGTAGAAACCCCTCCAAA	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX

WV-10910	Teo * Geo * Aeo * Geo * m5Ceo * G * T * A * G * A * A * A * C * C * C * Teo * m5Ceo * m5Ceo * Aeo * Aeo	TGAGCGTAGAAACCCTCCAA	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10911	m5Ceo * Teo * Geo * Aeo * Geo * C * G * T * A * G * A * A * A * C * C * m5Ceo * Teo * m5Ceo * m5Ceo * Aeo	CTGAGCGTAGAAACCCTCCA	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10912	Geo * m5Ceo * Teo * Geo * Aeo * G * C * G * T * A * G * A * A * A * C * m5Ceo * m5Ceo * Teo * m5Ceo * m5Ceo	GCTGAGCGTAGAAACCCTCC	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10913	Geo * Geo * m5Ceo * Teo * Geo * A * G * C * G * T * A * G * A * A * A * m5Ceo * m5Ceo * m5Ceo * Teo * m5Ceo	GGCTGAGCGTAGAAACCCTC	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10914	Aeo * Geo * Geo * m5Ceo * Teo * G * A * G * C * G * T * A * G * A * A * Aeo * m5Ceo * m5Ceo * m5Ceo * Teo	AGGCTGAGCGTAGAAACCCT	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10915	Aeo * Aeo * Geo * Geo * m5Ceo * T * G * A * G * C * G * T * A * G * A * Aeo * Aeo * m5Ceo * m5Ceo * m5Ceo	AAGGCTGAGCGTAGAAACCC	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10916	m5Ceo * Aeo * Aeo * Geo * Geo * C * T * G * A * G * C * G * T * A * G * Aeo * Aeo * Aeo * m5Ceo * m5Ceo	CAAGGCTGAGCGTAGAAACC	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX

WV-10917	m5Ceo * m5Ceo * Aeo * Aeo * Geo * G * C * T * G * A * G * C * G * T * A * Geo * Aeo * Aeo * Aeo * m5Ceo	CCAAGGCTGAGCGTAGAAAC	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10918	Teo * m5Ceo * m5Ceo * Aeo * Aeo * G * G * C * T * G * A * G * C * G * T * Aeo * Geo * Aeo * Aeo * Aeo	TCCAAGGCTGAGCGTAGAAA	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10919	Geo * AeoGeom5CeoGeo * T * A * G * A * A * A * C * C * C * T * m5Ceo m5CeoAeoAeo * Aeo	GAGCGTAGAAACCCTCCAAA	XO00X XXXXX XXXXX 000X
WV-10920	Teo * GeoAeoGeom5Ceo * G * T * A * G * A * A * A * C * C * C * Teom5Ceo m5CeoAeo * Aeo	TGAGCGTAGAAACCCTCCAA	XO00X XXXXX XXXXX 000X
WV-10921	m5Ceo * TeoGeoAeoGeo * C * G * T * A * G * A * A * A * C * C * m5CeoTeom5Ceo m5Ceo * Aeo	CTGAGCGTAGAAACCCTCCA	XO00X XXXXX XXXXX 000X
WV-10922	Geo * m5CeoTeoGeoAeo * G * C * G * T * A * G * A * A * A * C * m5Ceo m5CeoTeom5Ceo * m5Ceo	GCTGAGCGTAGAAACCCTCC	XO00X XXXXX XXXXX 000X
WV-10923	Geo * Geo m5CeoTeoGeo * A * G * C * G * T * A * G * A * A * A * m5Ceo m5Ceo m5CeoTeo * m5Ceo	GGCTGAGCGTAGAAACCCTC	XO00X XXXXX XXXXX 000X

WV-10924	Aeo * GeoGeom5CeoTeo * G * A * G * C * G * T * A * G * A * A * Aeom5Ceom5Ceom5Ceo * Teo	AGGCTGAGCGTAGAAACCCT	XOOOX XXXXX XXXXX OOOX
WV-10925	Aeo * AeoGeoGeom5Ceo * T * G * A * G * C * G * T * A * G * A * AeoAeom5Ceom5Ceo * m5Ceo	AAGGCTGAGCGTAGAAACCC	XOOOX XXXXX XXXXX OOOX
WV-10926	m5Ceo * AeoAeoGeoGeo * C * T * G * A * G * C * G * T * A * G * AeoAeoAeom5Ceo * m5Ceo	CAAGGCTGAGCGTAGAAACC	XOOOX XXXXX XXXXX OOOX
WV-10927	m5Ceo * m5CeoAeoAeoGeo * G * C * T * G * A * G * C * G * T * A * GeoAeoAeoAeo * m5Ceo	CCAAGGCTGAGCGTAGAAAC	XOOOX XXXXX XXXXX OOOX
WV-10928	Teo * m5Ceom5CeoAeoAeo * G * G * C * T * G * A * G * C * G * T * AeoGeoAeoAeo * Aeo	TCCAAGGCTGAGCGTAGAAA	XOOOX XXXXX XXXXX OOOX
WV-10929	mG * AeoGeom5CeomG * T * A * G * A * A * A * C * C * C * T * mC * mC * mA * mA * mA	GAGCGTAGAAACCCTCCAAA	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10930	mU * GeoAeoGeomC * G * T * A * G * A * A * A * C * C * C * mU * mC * mC * mA * mA	UGAGCGTAGAAACCCUCCAA	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10931	mC * TeoGeoAeomG * C * G * T * A * G * A * A * A * C * C * mC * mU * mC * mC * mA	CTGAGCGTAGAAACCCUCCA	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX

WV-10932	mG * m5CeoTeoGeomA * G * C * G * T * A * G * A * A * A * C * mC * mC * mU * mC * mC	GCTGAGCGTAGAAACCCUCC	X000X XXXXX XXXXX XXXX
WV-10933	mG * Geom5CeoTeomG * A * G * C * G * T * A * G * A * A * A * mC * mC * mC * mU * mC	GGCTGAGCGTAGAAACCCUC	X000X XXXXX XXXXX XXXX
WV-10934	mA * GeoGeom5CeomU * G * A * G * C * G * T * A * G * A * A * mA * mC * mC * mC * mU	AGGCUGAGCGTAGAAACCCU	X000X XXXXX XXXXX XXXX
WV-10935	mA * AeoGeoGeomC * T * G * A * G * C * G * T * A * G * A * mA * mA * mC * mC * mC	AAGGCTGAGCGTAGAAACCC	X000X XXXXX XXXXX XXXX
WV-10936	mC * AeoAeoGeomG * C * T * G * A * G * C * G * T * A * G * mA * mA * mA * mC * mC	CAAGGCTGAGCGTAGAAACC	X000X XXXXX XXXXX XXXX
WV-10937	mC * m5CeoAeoAeomG * G * C * T * G * A * G * C * G * T * A * mG * mA * mA * mA * mC	CCAAGGCTGAGCGTAGAAAC	X000X XXXXX XXXXX XXXX
WV-10938	mU * m5Ceom5CeoAeomA * G * G * C * T * G * A * G * C * G * T * mA * mG * mA * mA * mA	UCCAAGGCTGAGCGTAGAAA	X000X XXXXX XXXXX XXXX
WV-10939	mA * mU * mC * mU * mG * A * A * G * C * A * G * C * A * G * C * mU * mU * mC * mU * mC	AUCUGAAGCAGCAGCUUCUC	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10940	mG * mA * mU * mC * mU * G * A * A * G * C * A * G * C * A * G * mC * mU * mU * mC * mU	GAUCUGAAGCAGCAGCUUCU	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX

WV-10941	mU * mG * mA * mU * mC * T * G * A * A * G * C * A * G * C * A * mG * mC * mU * mU * mC	UGAUCTGAAGCAGCAGCUUC	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10942	mU * mU * mG * mA * mU * C * T * G * A * A * G * C * A * G * C * mA * mG * mC * mU * mU	UUGAUCTGAAGCAGCAGCUU	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10943	mG * mU * mU * mG * mA * T * C * T * G * A * A * G * C * A * G * mC * mA * mG * mC * mU	GUUGATCTGAAGCAGCAGCU	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10944	mG * mG * mU * mU * mG * A * T * C * T * G * A * A * G * C * A * mG * mC * mA * mG * mC	GGUUGATCTGAAGCAGCAGC	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10945	mG * mG * mG * mU * mU * G * A * T * C * T * G * A * A * G * C * mA * mG * mC * mA * mG	GGGUUGATCTGAAGCAGCAG	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10946	mG * mG * mG * mG * mU * T * G * A * T * C * T * G * A * A * G * mC * mA * mG * mC * mA	GGGGUTGATCTGAAGCAGCA	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10947	mC * mG * mG * mG * mG * T * T * G * A * T * C * T * G * A * A * mG * mC * mA * mG * mC	CGGGTTGATCTGAAGCAGC	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10948	mU * mC * mG * mG * mG * G * T * T * G * A * T * C * T * G * A * mA * mG * mC * mA * mG	UCGGGGTTGATCTGAAGCAG	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10949	mA * mUmCmUmG * A * A * G * C * A * G * C * A * G * C * mUmUmCmU * mC	AUCUGAAGCAGCAGCUUCUC	XOOOX XXXXX XXXXX OOOX

WV-10950	mG * mAmUmCmU * G * A * A * G * C * A * G * C * A * G * mCmUmUmC * mU	GAUCUGAAGCAGCAGCUUCU	X000X XXXXX XXXXX 000X
WV-10951	mU * mGmAmUmC * T * G * A * A * G * C * A * G * C * A * mGmCmUmU * mC	UGAUCTGAAGCAGCAGCUUC	X000X XXXXX XXXXX 000X
WV-10952	mU * mUmGmAmU * C * T * G * A * A * G * C * A * G * C * mAmGmCmU * mU	UUGAUCTGAAGCAGCAGCUU	X000X XXXXX XXXXX 000X
WV-10953	mG * mUmUmGmA * T * C * T * G * A * A * G * C * A * G * mCmAmGmC * mU	GUUGATCTGAAGCAGCAGCU	X000X XXXXX XXXXX 000X
WV-10954	mG * mGmUmUmG * A * T * C * T * G * A * A * G * C * A * mGmCmAmG * mC	GGUUGATCTGAAGCAGCAGC	X000X XXXXX XXXXX 000X
WV-10955	mG * mGmGmUmU * G * A * T * C * T * G * A * A * G * C * mAmGmCmA * mG	GGGUUGATCTGAAGCAGCAG	X000X XXXXX XXXXX 000X
WV-10956	mG * mGmGmGmU * T * G * A * T * C * T * G * A * A * G * mCmAmGmC * mA	GGGGUTGATCTGAAGCAGCA	X000X XXXXX XXXXX 000X
WV-10957	mC * mGmGmGmG * T * T * G * A * T * C * T * G * A * A * mGmCmAmG * mC	CGGGGTTGATCTGAAGCAGC	X000X XXXXX XXXXX 000X
WV-10958	mU * mCmGmGmG * G * T * T * G * A * T * C * T * G * A * mAmGmCmA * mG	UCGGGGTTGATCTGAAGCAG	X000X XXXXX XXXXX 000X
WV-10959	Aeo * Teo * m5Ceo * Teo * Geo * A * A * G * C * A * G * C * A * G * C * Teo * Teo * m5Ceo * Teo * m5Ceo	ATCTGAAGCAGCAGCTTCTC	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX

WV-10960	Geo * Aeo * Teo * m5Ceo * Teo * G * A * A * G * C * A * G * C * A * G * m5Ceo * Teo * Teo * m5Ceo * Teo	GATCTGAAGCAGCAGCTTCT	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10961	Teo * Geo * Aeo * Teo * m5Ceo * T * G * A * A * G * C * A * G * C * A * Geo * m5Ceo * Teo * Teo * m5Ceo	TGATCTGAAGCAGCAGCTTC	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10962	Teo * Teo * Geo * Aeo * Teo * C * T * G * A * A * G * C * A * G * C * Aeo * Geo * m5Ceo * Teo * Teo	TTGATCTGAAGCAGCAGCTT	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10963	Geo * Teo * Teo * Geo * Aeo * T * C * T * G * A * A * G * C * A * G * m5Ceo * Aeo * Geo * m5Ceo * Teo	GTGATCTGAAGCAGCAGCT	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10964	Geo * Geo * Teo * Teo * Geo * A * T * C * T * G * A * A * G * C * A * Geo * m5Ceo * Aeo * Geo * m5Ceo	GTTGATCTGAAGCAGCAGC	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10965	Geo * Geo * Geo * Teo * Teo * G * A * T * C * T * G * A * A * G * C * Aeo * Geo * m5Ceo * Aeo * Geo	GGTTGATCTGAAGCAGCAG	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10966	Geo * Geo * Geo * Geo * Teo * T * G * A * T * C * T * G * A * A * G * m5Ceo * Aeo * Geo * m5Ceo * Aeo	GGGTTGATCTGAAGCAGCA	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX

WV-10967	m5Ceo * Geo * Geo * Geo * Geo * T * T * G * A * T * C * T * G * A * A * Geo * m5Ceo * Aeo * Geo * m5Ceo	CGGGGTTGATCTGAAGCAGC	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10968	Teo * m5Ceo * Geo * Geo * Geo * G * T * T * G * A * T * C * T * G * A * Aeo * Geo * m5Ceo * Aeo * Geo	TCGGGTTGATCTGAAGCAGC	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10969	Aeo * Teom5CeoTeoGeo * A * A * G * C * A * G * C * A * G * C * TeoTeom5CeoTeo * m5Ceo	ATCTGAAGCAGCAGCTTCTC	X000X XXXXX XXXXX 000X
WV-10970	Geo * AeoTeom5CeoTeo * G * A * A * G * C * A * G * C * A * G * m5CeoTeoTeom5Ceo * Teo	GATCTGAAGCAGCAGCTTCT	X000X XXXXX XXXXX 000X
WV-10971	Teo * GeoAeoTeom5Ceo * T * G * A * A * G * C * A * G * C * A * Geom5CeoTeoTeo * m5Ceo	TGATCTGAAGCAGCAGCTTC	X000X XXXXX XXXXX 000X
WV-10972	Teo * TeoGeoAeoTeo * C * T * G * A * A * G * C * A * G * C * AeoGeom5CeoTeo * Teo	TTGATCTGAAGCAGCAGCTT	X000X XXXXX XXXXX 000X
WV-10973	Geo * TeoTeoGeoAeo * T * C * T * G * A * A * G * C * A * G * m5CeoAeoGeom5Ceo * Teo	GTTGATCTGAAGCAGCAGCT	X000X XXXXX XXXXX 000X
WV-10974	Geo * GeoTeoTeoGeo * A * T * C * T * G * A * A * G * C * A * Geom5CeoAeoGeo * m5Ceo	GGTTGATCTGAAGCAGCAGC	X000X XXXXX XXXXX 000X

WV-10975	Geo * GeoGeoTeoTeo * G * A * T * C * T * G * A * A * G * C * AeoGeom5CeoAeo * Geo	GGGTTGATCTGAAGCAGCAG	XOOOX XXXXX XXXXX OOOX
WV-10976	Geo * GeoGeoGeoTeo * T * G * A * T * C * T * G * A * A * G * m5CeoAeoGeom5Ceo * Aeo	GGGGTTGATCTGAAGCAGCA	XOOOX XXXXX XXXXX OOOX
WV-10977	m5Ceo * GeoGeoGeoGeo * T * T * G * A * T * C * T * G * A * A * Geom5CeoAeoGeo * m5Ceo	CGGGTTGATCTGAAGCAGC	XOOOX XXXXX XXXXX OOOX
WV-10978	Teo * m5CeoGeoGeoGeo * G * T * T * G * A * T * C * T * G * A * AeoGeom5CeoAeo * Geo	TCGGGGTTGATCTGAAGCAG	XOOOX XXXXX XXXXX OOOX
WV-10979	mA * Teom5CeoTeomG * A * A * G * C * A * G * C * A * G * C * mU * mU * mC * mU * mC	ATCTGAAGCAGCAGCUUCUC	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10980	mG * AeoTeom5CeomU * G * A * A * G * C * A * G * C * A * G * mC * mU * mU * mC * mU	GATCUGAAGCAGCAGCUUCU	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10981	mU * GeoAeoTeomC * T * G * A * A * G * C * A * G * C * A * mG * mC * mU * mU * mC	UGATCTGAAGCAGCAGCUUC	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10982	mU * TeoGeoAeomU * C * T * G * A * A * G * C * A * G * C * mA * mG * mC * mU * mU	UTGAUCTGAAGCAGCAGCUU	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10983	mG * TeoTeoGeomA * T * C * T * G * A * A * G * C * A * G * mC * mA * mG * mC * mU	GTTGATCTGAAGCAGCAGCU	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX

WV-10984	mG * GeoTeoTeomG * A * T * C * T * G * A * A * G * C * A * mG * mC * mA * mG * mC	GGTTGATCTGAAGCAGCAGC	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10985	mG * GeoGeoTeomU * G * A * T * C * T * G * A * A * G * C * mA * mG * mC * mA * mG	GGGTUGATCTGAAGCAGCAG	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10986	mG * GeoGeoGeomU * T * G * A * T * C * T * G * A * A * G * mC * mA * mG * mC * mA	GGGGUTGATCTGAAGCAGCA	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10987	mC * GeoGeoGeomG * T * T * G * A * T * C * T * G * A * A * mG * mC * mA * mG * mC	CGGGTTGATCTGAAGCAGC	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10988	mU * m5CeoGeoGeomG * G * T * T * G * A * T * C * T * G * A * mA * mG * mC * mA * mG	UCGGGGTTGATCTGAAGCAG	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10989	mG * mA * mG * mG * mA * G * G * C * C * G * T * G * C * A * G * mG * mG * mC * mU * mC	GAGGAGGCCGTGCAGGGCUC	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10990	mA * mG * mA * mG * mG * A * G * G * C * C * G * T * G * C * A * mG * mG * mG * mC * mU	AGAGGAGGCCGTGCAGGGCU	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10991	mU * mA * mG * mA * mG * G * A * G * G * C * C * G * T * G * C * mA * mG * mG * mG * mC	UAGAGGAGGCCGTGCAGGGC	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10992	mA * mU * mA * mG * mA * G * G * A * G * G * C * C * G * T * G * mC * mA * mG * mG * mG	AUAGAGGAGGCCGTGCAGGG	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX

WV-10993	mC * mA * mU * mA * mG * A * G * G * A * G * G * C * C * G * T * mG * mC * mA * mG * mG	CAUAGAGGAGGCCGTGCAGG	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10994	mA * mC * mA * mU * mA * G * A * G * G * A * G * G * C * C * G * mU * mG * mC * mA * mG	ACAUAGAGGAGGCCGUGCAG	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10995	mC * mA * mC * mA * mU * A * G * A * G * G * A * G * G * C * C * mG * mU * mG * mC * mA	CACAUAGAGGAGGCCGUGCA	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10996	mG * mC * mA * mC * mA * T * A * G * A * G * G * A * G * G * C * mC * mG * mU * mG * mC	GCACATAGAGGAGGCCGUGC	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10997	mA * mG * mC * mA * mC * A * T * A * G * A * G * G * A * G * G * mC * mC * mG * mU * mG	AGCACATAGAGGAGGCCGUG	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10998	mC * mA * mG * mC * mA * C * A * T * A * G * A * G * G * A * G * mG * mC * mC * mG * mU	CAGCACATAGAGGAGGCCGU	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10999	mG * mAmGmGmA * G * G * C * C * G * T * G * C * A * G * mGmGmCmU * mC	GAGGAGGCCGTGCAGGGCUC	XOOOX XXXXX XXXXX OOOX
WV-11000	mA * mGmAmGmG * A * G * G * C * C * G * T * G * C * A * mGmGmGmC * mU	AGAGGAGGCCGTGCAGGGCU	XOOOX XXXXX XXXXX OOOX
WV-11001	mU * mAmGmAmG * G * A * G * G * C * C * G * T * G * C * mAmGmGmG * mC	UAGAGGAGGCCGTGCAGGGC	XOOOX XXXXX XXXXX OOOX
WV-11002	mA * mUmAmGmA * G * G * A * G * G * C * C * G * T * G * mCmAmGmG * mG	AUAGAGGAGGCCGTGCAGGG	XOOOX XXXXX XXXXX OOOX

WV-11003	mC * mAmUmAmG * A * G * G * A * G * G * C * C * G * T * mGmCmAmG * mG	CAUAGAGGAGGCCGTGCAGG	XOOOX	XXXXX	XXXXX
WV-11004	mA * mCmAmUmA * G * A * G * G * A * G * G * C * C * G * mUmGmCmA * mG	ACAUAGAGGAGGCCGUGCAG	XOOOX	XXXXX	XXXXX
WV-11005	mC * mAmCmAmU * A * G * A * G * G * A * G * G * C * C * mGmUmGmC * mA	CACAUAGAGGAGGCCGUGCA	XOOOX	XXXXX	XXXXX
WV-11006	mG * mCmAmCmA * T * A * G * A * G * G * A * G * G * C * mCmGmUmG * mC	GCACATAGAGGAGGCCGUGC	XOOOX	XXXXX	XXXXX
WV-11007	mA * mGmCmAmC * A * T * A * G * A * G * G * A * G * G * mCmCmGmU * mG	AGCACATAGAGGAGGCCGUG	XOOOX	XXXXX	XXXXX
WV-11008	mC * mAmGmCmA * C * A * T * A * G * A * G * G * A * G * mGmCmCmG * mU	CAGCACATAGAGGAGGCCGU	XOOOX	XXXXX	XXXXX
WV-11009	Geo * AeO * Geo * Geo * Aeo * G * G * C * C * G * T * G * C * A * G * Geo * Geo * m5CeO * Teo * m5CeO	GAGGAGGCCGTGCAGGGCTC	XXXXX	XXXXX	XXXXX
WV-11010	Aeo * Geo * AeO * Geo * Geo * A * G * G * C * C * G * T * G * C * A * Geo * Geo * Geo * m5CeO * Teo	AGAGGAGGCCGTGCAGGGCT	XXXXX	XXXXX	XXXXX
WV-11011	Teo * AeO * Geo * AeO * Geo * G * A * G * G * C * C * G * T * G * C * Aeo * Geo * Geo * Geo * m5CeO	TAGAGGAGGCCGTGCAGGGC	XXXXX	XXXXX	XXXXX

WV-11012	Aeo * Teo * Aeo * Geo * Aeo * G * G * A * G * G * C * C * G * T * G * m5Ceo * Aeo * Geo * Geo * Geo	ATAGAGGAGGCCGTGCAGGG	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-11013	m5Ceo * Aeo * Teo * Aeo * Geo * A * G * G * A * G * G * C * C * G * T * Geo * m5Ceo * Aeo * Geo * Geo	CATAGAGGAGGCCGTGCAGG	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-11014	Aeo * m5Ceo * Aeo * Teo * Aeo * G * A * G * G * A * G * G * C * C * G * Teo * Geo * m5Ceo * Aeo * Geo	ACATAGAGGAGGCCGTGCAG	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-11015	m5Ceo * Aeo * m5Ceo * Aeo * Teo * A * G * A * G * G * A * G * G * C * C * Geo * Teo * Geo * m5Ceo * Aeo	CACATAGAGGAGGCCGTGCA	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-11016	Geo * m5Ceo * Aeo * m5Ceo * Aeo * T * A * G * A * G * G * A * G * G * C * m5Ceo * Geo * Teo * Geo * m5Ceo	GCACATAGAGGAGGCCGTGC	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-11017	Aeo * Geo * m5Ceo * Aeo * m5Ceo * A * T * A * G * A * G * G * A * G * G * m5Ceo * m5Ceo * Geo * Teo * Geo	AGCACATAGAGGAGGCCGTG	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-11018	m5Ceo * Aeo * Geo * m5Ceo * Aeo * C * A * T * A * G * A * G * G * A * G * Geo * m5Ceo * m5Ceo * Geo * Teo	CAGCACATAGAGGAGGCCGT	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX

WV-11019	Geo * AeoGeoGeoAeo * G * G * C * C * G * T * G * C * A * G * GeoGeom5CeoTeo * m5Ceo	GAGGAGGCCGTGCAGGGCTC	X000X XXXXX XXXXX 000X
WV-11020	Aeo * GeoAeoGeoGeo * A * G * G * C * C * G * T * G * C * A * GeoGeoGeom5Ceo * Teo	AGAGGAGGCCGTGCAGGGCT	X000X XXXXX XXXXX 000X
WV-11021	Teo * AeoGeoAeoGeo * G * A * G * G * C * C * G * T * G * C * AeoGeoGeoGeo * m5Ceo	TAGAGGAGGCCGTGCAGGGC	X000X XXXXX XXXXX 000X
WV-11022	Aeo * TeoAeoGeoAeo * G * G * A * G * G * C * C * G * T * G * m5CeoAeoGeoGeo * Geo	ATAGAGGAGGCCGTGCAGGG	X000X XXXXX XXXXX 000X
WV-11023	m5Ceo * AeoTeoAeoGeo * A * G * G * A * G * G * C * C * G * T * Geom5CeoAeoGeo * Geo	CATAGAGGAGGCCGTGCAGG	X000X XXXXX XXXXX 000X
WV-11024	Aeo * m5CeoAeoTeoAeo * G * A * G * G * A * G * G * C * C * G * TeoGeom5CeoAeo * Geo	ACATAGAGGAGGCCGTGCAG	X000X XXXXX XXXXX 000X
WV-11025	m5Ceo * Aeom5CeoAeoTeo * A * G * A * G * G * A * G * G * C * C * GeoTeoGeom5Ceo * Aeo	CACATAGAGGAGGCCGTGCA	X000X XXXXX XXXXX 000X
WV-11026	Geo * m5CeoAeom5CeoAeo * T * A * G * A * G * G * A * G * G * C * m5CeoGeoTeoGeo * m5Ceo	GCACATAGAGGAGGCCGTGC	X000X XXXXX XXXXX 000X
WV-11027	Aeo * Geom5CeoAeom5Ceo * A * T * A * G * A * G * G * A * G * G * m5Ceom5CeoGeoTeo * Geo	AGCACATAGAGGAGGCCGTG	X000X XXXXX XXXXX 000X

WV-11028	m5Ceo * AeoGeom5CeoAeo * C * A * T * A * G * A * G * G * A * G * Geom5Ceom5CeoGeo * Teo	CAGCACATAGAGGAGGCCGT	XOOOX XXXXX XXXXX OOOX
WV-11029	mG * AeoGeoGeomA * G * G * C * C * G * T * G * C * A * G * mG * mG * mC * mU * mC	GAGGAGGCCGTGCAGGGCUC	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-11030	mA * GeoAeoGeomG * A * G * G * C * C * G * T * G * C * A * mG * mG * mG * mC * mU	AGAGGAGGCCGTGCAGGGCU	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-11031	mU * AeoGeoAeomG * G * A * G * G * C * C * G * T * G * C * mA * mG * mG * mG * mC	UAGAGGAGGCCGTGCAGGGC	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-11032	mA * TeoAeoGeomA * G * G * A * G * G * C * C * G * T * G * mC * mA * mG * mG * mG	ATAGAGGAGGCCGTGCAGGG	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-11033	mC * AeoTeoAeomG * A * G * G * A * G * G * C * C * G * T * mG * mC * mA * mG * mG	CATAGAGGAGGCCGTGCAGG	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-11034	mA * m5CeoAeoTeomA * G * A * G * G * A * G * G * C * C * G * mU * mG * mC * mA * mG	ACATAGAGGAGGCCGUGCAG	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-11035	mC * Aeom5CeoAeomU * A * G * A * G * G * A * G * G * C * C * mG * mU * mG * mC * mA	CACAUAGAGGAGGCCGUGCA	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-11036	mG * m5CeoAeom5CeomA * T * A * G * A * G * G * A * G * G * C * mC * mG * mU * mG * mC	GCACATAGAGGAGGCCGUGC	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX

WV-11037	mA * Geom5CeoAeomC * A * T * A * G * A * G * G * A * G * G * mC * mC * mG * mU * mG	AGCACATAGAGGAGGCCGUG	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-11038	mC * Aeom5CeomA * C * A * T * A * G * A * G * G * A * G * mG * mC * mC * mG * mU	CAGCACATAGAGGAGGCCGU	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-11115	mA * m5CeomAeomU * A * G * A * T * G * A * G * G * G * A * mG * mG * mA * mG * mG	ACAGUAGATGAGGGAGGAGG	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-11116	mC * Aeom5CeomG * T * A * G * A * T * G * A * G * G * G * mA * mG * mG * mA * mG	CACAGTAGATGAGGGAGGAG	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-11117	mA * m5Ceom5CeomA * G * T * A * G * A * T * G * A * G * G * mG * mA * mG * mG * mA	ACACAGTAGATGAGGGAGGA	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-11118	mC * Aeom5CeomC * A * G * T * A * G * A * T * G * A * G * mG * mG * mA * mG * mG	CACACAGTAGATGAGGGAGG	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-11119	mG * m5Ceom5CeomA * C * A * G * T * A * G * A * T * G * A * mG * mG * mG * mA * mG	GCACACAGTAGATGAGGGAG	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-11120	mU * Geom5CeomC * A * C * A * G * T * A * G * A * T * G * mA * mG * mG * mG * mA	UGCACACAGTAGATGAGGGA	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-11121	mA * GeoTeomC * A * C * A * C * A * G * T * A * G * A * mU * mG * mA * mG * mG	AGTGCACACAGTAGAUGAGG	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX

WV-11122	mA * AeogeoTeomG * C * A * C * A * C * A * G * T * A * G * mA * mU * mG * mA * mG	AAGTGCACACAGTAGAUGAG	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-11123	mG * AeogeoTeomU * G * C * A * C * A * C * A * G * T * A * mG * mA * mU * mG * mA	GAAGUGCACACAGTAGAUGA	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-11124	mA * Sm5CeogeoTeomU * SA * SG * RA * ST * SG * SA * SG * SG * SG * SA * SmG * SmG * SmA * SmG * SmG	ACAGUAGATGAGGGAGGAGG	SOOOS SRSSS SSSSS SSSS
WV-11125	mC * SAeom5CeogeoTeomG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SA * SG * SG * SG * SmA * SmG * SmG * SmA * SmG	CACAGTAGATGAGGGAGGAG	SOOOS SSRSS SSSSS SSSS
WV-11126	mA * Sm5CeogeoTeom5CeomA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SA * SG * SG * SmG * SmA * SmG * SmG * SmA	ACACAGTAGATGAGGGAGGA	SOOOS SSSRS SSSSS SSSS
WV-11127	mC * SAeom5CeogeoTeomC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SA * SG * SmG * SmG * SmA * SmG * SmG	CACACAGTAGATGAGGGAGG	SOOOS SSSSR SSSSS SSSS
WV-11128	mG * Sm5CeogeoTeom5CeomA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SA * SmG * SmG * SmG * SmA * SmG	GCACACAGTAGATGAGGGAG	SOOOS SSSSS RSSSS SSSS

WV-11129	mU * SGeom5CeoAeomC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SmA * SmG * SmG * SmG * SmA	UGCACACAGTAGATGAGGGA	SOOOS SSSSS SRSSS SSSS
WV-11130	mA * SGeoTeoGeomC * SA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * SmU * SmG * SmA * SmG * SmG	AGTGACACAGTAGAUGAGG	SOOOS SSSSS SSSRS SSSS
WV-11131	mA * SAeoGeoTeomG * SC * SA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RmA * SmU * SmG * SmA * SmG	AAGTGACACAGTAGAUGAG	SOOOS SSSSS SSSSR SSSS
WV-11132	mG * SAeoAeoGeomU * SG * SC * SA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SmG * RmA * SmU * SmG * SmA	GAAGUGCACACAGTAGAUGA	SOOOS SSSSS SSSSS RSSS
WV-11213	T * fU * mAmG * mGmA * mGmG * mCmA * mGmA * mAfG * mC * mA * mG * mA * mC * mG * mU * T * mU	TUAGGAGGCAGAAGCAGACGUTU	XXOXO XOXOX OXOXX XXXXX XX
WV-11534	Aeo * GeoGeoGeom5Ceo * G * C * A * G * A * C * T * T * C * C * AeoAeoAeoGeo * Geo	AGGGCGCAGACTTCCAAAGG	XOOOX XXXXX XXXXX OOOX
WV-11535	Aeo * AeoGeoGeoGeo * C * G * C * A * G * A * C * T * T * C * m5CeoAeoAeoAeo * Geo	AAGGGCGCAGACTTCCAAAG	XOOOX XXXXX XXXXX OOOX
WV-11536	m5Ceo * AeoAeoGeoGeo * G * C * G * C * A * G * A * C * T * T * m5Ceom5CeoAeoAeo * Aeo	CAAGGGCGCAGACTTCCAAA	XOOOX XXXXX XXXXX OOOX

WV-11537	Aeo * m5CeoAeoAeoGeo * G * G * C * G * C * A * G * A * C * T * Teom5Ceom5CeoAeo * Aeo	ACAAGGGCGCAGACTTCCAA	XOOOX XXXXX XXXXX OOOX
WV-11538	m5Ceo * Aeom5CeoAeoAeo * G * G * G * C * G * C * A * G * A * C * TeoTeom5Ceom5Ceo * Aeo	CACAAGGGCGCAGACTTCCA	XOOOX XXXXX XXXXX OOOX
WV-11539	Geo * m5CeoAeom5CeoAeo * A * G * G * G * C * G * C * A * G * A * m5CeoTeoTeom5Ceo * m5Ceo	GCACAAGGGCGCAGACTTCC	XOOOX XXXXX XXXXX OOOX
WV-11540	Geo * Geom5CeoAeom5Ceo * A * A * G * G * G * C * G * C * A * G * Aeom5CeoTeoTeo * m5Ceo	GGCACAAGGGCGCAGACTTC	XOOOX XXXXX XXXXX OOOX
WV-11541	Geo * GeoGeom5CeoAeo * C * A * A * G * G * G * C * G * C * A * GeoAeom5CeoTeo * Teo	GGGCACAAGGGCGCAGACTT	XOOOX XXXXX XXXXX OOOX
WV-11542	Aeo * GeoGeoGeom5Ceo * A * C * A * A * G * G * G * C * G * C * AeoGeoAeom5Ceo * Teo	AGGGCACAAGGGCGCAGACT	XOOOX XXXXX XXXXX OOOX
WV-11543	m5Ceo * AeogeoGeoGeo * C * A * C * A * A * G * G * G * C * G * m5CeoAeoGeoAeo * m5Ceo	CAGGGCACAAGGGCGCAGAC	XOOOX XXXXX XXXXX OOOX
WV-11548	mA * m5CeoAeoGeomU * G * G * A * T * G * A * G * G * G * A * mG * mG * mA * mG * mG	ACAGUGGATGAGGGAGGAGG	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX

WV-11549	mC * Aeom5CeoAeomG * T * G * G * A * T * G * A * G * G * G * mA * mG * mG * mA * mG	CACAGTGGATGAGGGAGGAG	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-11550	mA * m5CeoAeom5CeomA * G * T * G * G * A * T * G * A * G * G * mG * mA * mG * mG * mA	ACACAGTGGATGAGGGAGGA	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-11551	mC * Aeom5CeoAeomC * A * G * T * G * G * A * T * G * A * G * mG * mG * mA * mG * mG	CACACAGTGGATGAGGGAGG	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-11552	mG * m5CeoAeom5CeomA * C * A * G * T * G * G * A * T * G * A * mG * mG * mG * mA * mG	GCACACAGTGGATGAGGGAG	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-11553	mU * Geom5CeoAeomC * A * C * A * G * T * G * G * A * T * G * mA * mG * mG * mG * mA	UGCACACAGTGGATGAGGGGA	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-11554	mG * TeoGeom5CeomA * C * A * C * A * G * T * G * G * A * T * mG * mA * mG * mG * mG	GTGCACACAGTGGATGAGGG	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-11555	mA * GeoTeoGeomC * A * C * A * C * A * G * T * G * G * A * mU * mG * mA * mG * mG	AGTGCACACAGTGAUGAGG	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-11556	mA * AeoGeoTeomG * C * A * C * A * C * A * G * T * G * G * mA * mU * mG * mA * mG	AAGTGCACACAGTGAUGAG	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-11557	mG * AeoAeoGeomU * G * C * A * C * A * C * A * G * T * G * mG * mA * mU * mG * mA	GAAGUGCACACAGTGAUGA	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX

WV-11558	mA * Sm5CeoAeoGeomU * SG * SG * RA * ST * SG * SA * SG * SG * SG * SA * SmG * SmG * SmA * SmG * SmG	ACAGUGGATGAGGGAGGAGG	SOOOS SRSSS SSSSS SSSS
WV-11559	mC * SAeom5CeoAeomG * ST * SG * SG * RA * ST * SG * SA * SG * SG * SG * SmA * SmG * SmG * SmA * SmG	CACAGTGGATGAGGGAGGAG	SOOOS SSRSS SSSSS SSSS
WV-11560	mA * Sm5CeoAeom5CeomA * SG * ST * SG * SG * RA * ST * SG * SA * SG * SG * SmG * SmA * SmG * SmG * SmA	ACACAGTGGATGAGGGAGGA	SOOOS SSSRS SSSSS SSSS
WV-11561	mC * SAeom5CeoAeomC * SA * SG * ST * SG * SG * RA * ST * SG * SA * SG * SmG * SmG * SmA * SmG * SmG	CACACAGTGGATGAGGGAGG	SOOOS SSSSR SSSSS SSSS
WV-11562	mG * Sm5CeoAeom5CeomA * SC * SA * SG * ST * SG * SG * RA * ST * SG * SA * SmG * SmG * SmG * SmA * SmG	GCACACAGTGGATGAGGGAG	SOOOS SSSSS RSSSS SSSS
WV-11563	mU * SGeom5CeoAeomC * SA * SC * SA * SG * ST * SG * SG * RA * ST * SG * SmA * SmG * SmG * SmG * SmA	UGCACACAGTGGATGAGGGA	SOOOS SSSSS SRSSS SSSS
WV-11564	mG * STeoGeom5CeomA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SG * SG * RA * ST * SmG * SmA * SmG * SmG * SmG	GTGCACACAGTGGATGAGGG	SOOOS SSSSS SSRSS SSSS

WV-11565	mA * SGeoTeoGeomC * SA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SG * SG * RA * SmU * SmG * SmA * SmG * SmG	AGTGCACACAGTGAUGAGG	SOOOS SSSSS SSSRS SSSS
WV-11566	mA * SAeoGeoTeomG * SC * SA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SG * SG * RmA * SmU * SmG * SmA * SmG	AAGTGCACACAGTGAUGAG	SOOOS SSSSS SSSSR SSSS
WV-11567	mG * SAeoAeoGeomU * SG * SC * SA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SG * SmG * RmA * SmU * SmG * SmA	GAAGUGCACACAGTGAUGA	SOOOS SSSSS SSSSS RSSS
WV-11568	mU * mU * mC * mU * C * T * A * T * T * G * C * A * C * A * mU * mU * mC * mC	UUCUCTATTGCACAUUCC	XXXXX XXXXX XXXXX XX
WV-11569	Mod062L008mU * mU * mC * mU * C * T * A * T * T * G * C * A * C * A * mU * mU * mC * mC	UUCUCTATTGCACAUUCC	XXXXXXXXXX XXXXXXXX
WV-11570	mU * mU * mC * mU * C * T * A * T * T * G * C * A * C * A * mU * mU * mC * mCMod094	UUCUCTATTGCACAUUCC	XXXXX XXXXX XXXXX XXO
WV-11571	L008mU * mU * mC * mU * C * T * A * T * T * G * C * A * C * A * mU * mU * mC * mC	UUCUCTATTGCACAUUCC	XXXXXXXXXX XXXXXXXX
WV-11968	lA * Geo * Geo * Geo * m5Ceo * G * C * A * G * A * C * T * T * C * C * Aeo * Aeo * Aeo * Geo * lG	AGGGCGCAGACTTCCAAAGG	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX

WV-11969	lA * Aeo * Geo * Geo * Geo * C * G * C * A * G * A * C * T * T * C * m5Ceo * Aeo * Aeo * Aeo * lG	AAGGGCGCAGACTTCAAAG	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-11970	m5lC * Aeo * Aeo * Geo * Geo * G * C * G * C * A * G * A * C * T * T * m5Ceo * m5Ceo * Aeo * Aeo * lA	CAAGGGCGCAGACTTCAA	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-11971	lA * m5Ceo * Aeo * Aeo * Geo * G * G * C * G * C * A * G * A * C * T * Teo * m5Ceo * m5Ceo * Aeo * lA	ACAAGGGCGCAGACTTCAA	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-11972	m5lC * Aeo * m5Ceo * Aeo * Aeo * G * G * G * C * G * C * A * G * A * C * Teo * Teo * m5Ceo * m5Ceo * lA	CACAAGGGCGCAGACTTCCA	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-11973	lG * m5Ceo * Aeo * m5Ceo * Aeo * A * G * G * G * C * G * C * A * G * A * m5Ceo * Teo * Teo * m5Ceo * m5lC	GCACAAGGGCGCAGACTTCC	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-11974	lG * Geo * m5Ceo * Aeo * m5Ceo * A * A * G * G * G * C * G * C * A * G * Aeo * m5Ceo * Teo * Teo * m5lC	GGCACAAGGGCGCAGACTTC	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-11975	lG * Geo * Geo * m5Ceo * Aeo * C * A * A * G * G * G * C * G * C * A * Geo * Aeo * m5Ceo * Teo * lT	GGGCACAAGGGCGCAGACTT	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX

WV-11976	1A * Geo * Geo * Geo * m5Ceo * A * C * A * A * G * G * G * C * G * C * Aeo * Geo * Aeo * m5Ceo * 1T	AGGGCACAAGGGCGCAGACT	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-11977	m51C * Aeo * Geo * Geo * Geo * C * A * C * A * A * G * G * G * C * G * m5Ceo * Aeo * Geo * Aeo * m51C	CAGGGCACAAGGGCGCAGAC	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-11978	1A * 1G * 1G * 1G * m51C * G * C * A * G * A * C * T * T * C * C * 1A * 1A * 1A * 1G * 1G	AGGGCGCAGACTTCCAAAGG	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-11979	1A * 1A * 1G * 1G * 1G * C * G * C * A * G * A * C * T * T * C * m51C * 1A * 1A * 1A * 1G	AAGGGCGCAGACTTCCAAAG	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-11980	m51C * 1A * 1A * 1G * 1G * G * C * G * C * A * G * A * C * T * T * m51C * m51C * 1A * 1A * 1A	CAAGGGCGCAGACTTCCAAA	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-11981	1A * m51C * 1A * 1A * 1G * G * G * C * G * C * A * G * A * C * T * 1T * m51C * m51C * 1A * 1A	ACAAGGGCGCAGACTTCCAA	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-11982	m51C * 1A * m51C * 1A * 1A * G * G * G * C * G * C * A * G * A * C * 1T * 1T * m51C * m51C * 1A	CACAAGGGCGCAGACTTCCA	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-11983	1G * m51C * 1A * m51C * 1A * A * G * G * G * C * G * C * A * G * A * m51C * 1T * 1T * m51C * m51C	GCACAAGGGCGCAGACTTCC	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX

WV-11984	1G * 1G * m51C * 1A * m51C * A * A * G * G * G * C * G * C * A * G * 1A * m51C * 1T * 1T * m51C	GGCACAAGGGCGCAGACTTC	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-11985	1G * 1G * 1G * m51C * 1A * C * A * A * G * G * G * C * G * C * A * 1G * 1A * m51C * 1T * 1T	GGGCACAAGGGCGCAGACTT	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-11986	1A * 1G * 1G * 1G * m51C * A * C * A * A * G * G * G * C * G * C * 1A * 1G * 1A * m51C * 1T	AGGGCACAAGGGCGCAGACT	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-11987	m51C * 1A * 1G * 1G * 1G * C * A * C * A * A * G * G * G * C * G * m51C * 1A * 1G * 1A * m51C	CAGGGCACAAGGGCGCAGAC	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-11988	1A * GeoGeoGeom5Ceo * G * C * A * G * A * C * T * T * C * C * mA * mA * mA * mG * 1G	AGGGCGCAGACTTCCAAAGG	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-11989	1A * AeoGeoGeoGeo * C * G * C * A * G * A * C * T * T * C * mC * mA * mA * mA * 1G	AAGGGCGCAGACTTCCAAAG	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-11990	m51C * AeoAeoGeoGeo * G * C * G * C * A * G * A * C * T * T * mC * mC * mA * mA * 1A	CAAGGGCGCAGACTTCCAAA	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-11991	1A * m5CeoAeoAeoGeo * G * G * C * G * C * A * G * A * C * T * mU * mC * mC * mA * 1A	ACAAGGGCGCAGACTUCCAA	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX

WV-11992	m5lC * Aeom5CeoAeoAeo * G * G * G * C * G * C * A * G * A * C * mU * mU * mC * mC * lA	CACAAGGGCGCAGACUCCA	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-11993	lG * m5CeoAeom5CeoAeo * A * G * G * G * C * G * C * A * G * A * mC * mU * mU * mC * m5lC	GCACAAGGGCGCAGACUCC	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-11994	lG * Geom5CeoAeom5Ceo * A * A * G * G * G * C * G * C * A * G * mA * mC * mU * mU * m5lC	GGCACAAGGGCGCAGACUUC	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-11995	lG * GeoGeom5CeoAeo * C * A * A * G * G * G * C * G * C * A * mG * mA * mC * mU * lT	GGGCACAAGGGCGCAGACUT	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-11996	lA * GeoGeoGeom5Ceo * A * C * A * A * G * G * G * C * G * C * mA * mG * mA * mC * lT	AGGGCACAAGGGCGCAGACT	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-11997	m5lC * AeogeoGeoGeo * C * A * C * A * A * G * G * G * C * G * mC * mA * mG * mA * m5lC	CAGGGCACAAGGGCGCAGAC	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-11998	lA * GeoGeoGeom5Ceo * G * C * A * G * A * C * T * T * C * C * Aeo * AeoAeoGeo * lG	AGGGCGCAGACTTCCAAAGG	XOOOX XXXXX XXXXX XOOX
WV-11999	lA * AeogeoGeoGeo * C * G * C * A * G * A * C * T * T * C * m5Ceo * AeoAeoAeo * lG	AAGGGCGCAGACTTCCAAAG	XOOOX XXXXX XXXXX XOOX
WV-12000	m5lC * AeoaGeoGeo * G * C * G * C * A * G * A * C * T * T * m5Ceo * m5CeoAeoAeo * lA	CAAGGGCGCAGACTTCCAAA	XOOOX XXXXX XXXXX XOOX

WV-12001	lA * m5CeoAeoAeoGeo * G * G * C * G * C * A * G * A * C * T * Teo * m5Ceom5CeoAeo * lA	ACAAGGGCGCAGACTTCAA	XOOOX XXXXX XXXXX XOOX
WV-12002	m5lC * Aeom5CeoAeoAeo * G * G * G * C * G * C * A * G * A * C * Teo * Teom5Ceom5Ceo * lA	CACAAGGGCGCAGACTTCCA	XOOOX XXXXX XXXXX XOOX
WV-12003	lG * m5CeoAeom5CeoAeo * A * G * G * G * C * G * C * A * G * A * m5Ceo * TeoTeom5Ceo * m5lC	GCACAAGGGCGCAGACTTCC	XOOOX XXXXX XXXXX XOOX
WV-12004	lG * Geom5CeoAeom5Ceo * A * A * G * G * G * C * G * C * A * G * Aeo * m5CeoTeoTeo * m5lC	GGCACAAGGGCGCAGACTTC	XOOOX XXXXX XXXXX XOOX
WV-12005	lG * GeoGeom5CeoAeo * C * A * A * G * G * G * C * G * C * A * Geo * Aeom5CeoTeo * lT	GGGCACAAGGGCGCAGACTT	XOOOX XXXXX XXXXX XOOX
WV-12006	lA * GeoGeoGeom5Ceo * A * C * A * A * G * G * G * C * G * C * Aeo * GeoAeom5Ceo * lT	AGGGCACAAGGGCGCAGACT	XOOOX XXXXX XXXXX XOOX
WV-12007	m5lC * AeogeoGeoGeo * C * A * C * A * A * G * G * G * C * G * m5Ceo * AeoGeoAeo * m5lC	CAGGGCACAAGGGCGCAGAC	XOOOX XXXXX XXXXX XOOX
WV-12008	POT * fG * mCfA * mGfA * mCfU * mUfC * mCfA * mAfA * mG * fG * mC * fU * mC * fC * mG * T * mU	TGCAGACUCCAAAGGCUCCTU	XXOXO XOXOX OXOXX XXXXX XX
WV-12009	POT * fC * mGfC * mAfG * mAfC * mUfU * mCfC * mAfA * mA * fG * mG * fC * mU * fC * mC * T * mU	TCGCAGACUCCAAAGGCUCCTU	XXOXO XOXOX OXOXX XXXXX XX

WV-12010	POT * fG * mCfG * mCfA * mGfA * mCfU * mUfC * mCfA * mA * fA * mG * fG * mC * fU * mC * T * mU	TGGCGCAGACUCCAAAGGCUCTU	XXOXO XOXOX OXOXX XXXXX XX
WV-12011	POT * fG * mGfC * mGfC * mAfG * mAfC * mUfU * mCfC * mA * fA * mA * fG * mG * fC * mU * T * mU	TGGCGCAGACUCCAAAGGCUCTU	XXOXO XOXOX OXOXX XXXXX XX
WV-12012	POT * fG * mGfG * mCfG * mCfA * mGfA * mCfU * mUfC * mC * fA * mA * fA * mG * fG * mC * T * mU	TGGCGCAGACUCCAAAGGCTU	XXOXO XOXOX OXOXX XXXXX XX
WV-12013	POT * fA * mGfG * mGfC * mGfC * mAfG * mAfC * mUfU * mC * fC * mA * fA * mA * fG * mG * T * mU	TAGGGCGCAGACUCCAAAGGTU	XXOXO XOXOX OXOXX XXXXX XX
WV-12014	POT * fA * mAfG * mGfG * mCfG * mCfA * mGfA * mCfU * mU * fC * mC * fA * mA * fA * mG * T * mU	TAAGGGCGCAGACUCCAAAGTU	XXOXO XOXOX OXOXX XXXXX XX
WV-12015	POT * fC * mAfA * mGfG * mGfC * mGfC * mAfG * mAfC * mU * fU * mC * fC * mA * fA * mA * T * mU	TCAAGGGCGCAGACUCCAAATU	XXOXO XOXOX OXOXX XXXXX XX
WV-12016	POT * fA * mCfA * mAfG * mGfG * mCfG * mCfA * mGfA * mC * fU * mU * fC * mC * fA * mA * T * mU	TACAAGGGCGCAGACUCCAAATU	XXOXO XOXOX OXOXX XXXXX XX
WV-12017	POT * fC * mAfC * mAfA * mGfG * mGfC * mGfC * mAfG * mA * fC * mU * fU * mC * fC * mA * T * mU	TCACAAGGGCGCAGACUCCATU	XXOXO XOXOX OXOXX XXXXX XX
WV-12018	POT * fG * mCfA * mCfA * mAfG * mGfG * mCfG * mCfA * mG * fA * mC * fU * mU * fC * mC * T * mU	TGCACAAGGGCGCAGACUUCCTU	XXOXO XOXOX OXOXX XXXXX XX

WV-12019	POT * fG * mGfC * mAfC * mAfA * mGfG * mGfC * mGfC * mA * fG * mA * fC * mU * fU * mC * T * mU	TGGCACAAGGGCGCAGACUUCTU	XXOXO XOXOX OXOXX XXXXX XX
WV-12020	POT * fG * mGfG * mCfA * mCfA * mAfG * mGfG * mCfG * mC * fA * mG * fA * mC * fU * mU * T * mU	TGGGCACAAGGGCGCAGACUUTU	XXOXO XOXOX OXOXX XXXXX XX
WV-12021	POT * fA * mGfG * mGfC * mAfC * mAfA * mGfG * mGfC * mG * fC * mA * fG * mA * fC * mU * T * mU	TAGGGCACAAGGGCGCAGACUTU	XXOXO XOXOX OXOXX XXXXX XX
WV-12022	POT * fC * mAfG * mGfG * mCfA * mCfA * mAfG * mGfG * mC * fG * mC * fA * mG * fA * mC * T * mU	TCAGGGCACAAGGGCGCAGACTU	XXOXO XOXOX OXOXX XXXXX XX
WV-12023	POT * fG * mCfA * mGfG * mGfC * mAfC * mAfA * mGfG * mG * fC * mG * fC * mA * fG * mA * T * mU	TGCAGGGCACAAGGGCGCAGATU	XXOXO XOXOX OXOXX XXXXX XX
WV-12024	POT * fG * mGfC * mAfG * mGfG * mCfA * mCfA * mAfG * mG * fG * mC * fG * mC * fA * mG * T * mU	TGGCAGGGCACAAGGGCGCAGTU	XXOXO XOXOX OXOXX XXXXX XX
WV-12025	POT * fA * mGfG * mCfA * mGfG * mGfC * mAfC * mAfA * mG * fG * mG * fC * mG * fC * mA * T * mU	TAGGCAGGGCACAAGGGCGCATU	XXOXO XOXOX OXOXX XXXXX XX
WV-12026	POT * fG * mAfG * mGfC * mAfG * mGfG * mCfA * mCfA * mA * fG * mG * fG * mC * fG * mC * T * mU	TGAGGCAGGGCACAAGGGCGCTU	XXOXO XOXOX OXOXX XXXXX XX
WV-12027	POT * fG * mGfA * mGfG * mCfA * mGfG * mGfC * mAfC * mA * fA * mG * fG * mG * fC * mG * T * mU	TGGAGGCAGGGCACAAGGGCGTU	XXOXO XOXOX OXOXX XXXXX XX

WV-12028	POT * fG * mCfA * mGfA * mCfU * mUfC * mCfA * mAfA * mGfGmCfUmCfCmG * T * mU	TGCAGACUCCAAAGGCUCCTU	XXOXO XOXOX OXOXO 00000 XX
WV-12029	POT * fC * mGfC * mAfG * mAfC * mUfU * mCfC * mAfA * mAfGmGfCmUfCmC * T * mU	TCGCAGACUCCAAAGGCUCCTU	XXOXO XOXOX OXOXO 00000 XX
WV-12030	POT * fG * mCfG * mCfA * mGfA * mCfU * mUfC * mCfA * mAfAmGfGmCfUmC * T * mU	TGGCGCAGACUCCAAAGGCUCTU	XXOXO XOXOX OXOXO 00000 XX
WV-12031	POT * fG * mGfC * mGfC * mAfG * mAfC * mUfU * mCfC * mAfAmAfGmGfCmU * T * mU	TGGCGCAGACUCCAAAGGCUTU	XXOXO XOXOX OXOXO 00000 XX
WV-12032	POT * fG * mGfG * mCfG * mCfA * mGfA * mCfU * mUfC * mCfAmAfAmGfGmC * T * mU	TGGGCGCAGACUCCAAAGGCTU	XXOXO XOXOX OXOXO 00000 XX
WV-12033	POT * fA * mGfG * mGfC * mGfC * mAfG * mAfC * mUfU * mCfCmAfAmAfGmG * T * mU	TAGGGCGCAGACUCCAAAGGTU	XXOXO XOXOX OXOXO 00000 XX
WV-12034	POT * fA * mAfG * mGfG * mCfG * mCfA * mGfA * mCfU * mUfCmCfAmAfAmG * T * mU	TAAGGGCGCAGACUCCAAAGTU	XXOXO XOXOX OXOXO 00000 XX
WV-12035	POT * fC * mAfA * mGfG * mGfC * mGfC * mAfG * mAfC * mUfUmCfCmAfAmA * T * mU	TCAAGGGCGCAGACUCCAAATU	XXOXO XOXOX OXOXO 00000 XX
WV-12036	POT * fA * mCfA * mAfG * mGfG * mCfG * mCfA * mGfA * mCfUmUfCmCfAmA * T * mU	TACAAGGGCGCAGACUCCAAATU	XXOXO XOXOX OXOXO 00000 XX

WV-12037	POT * fC * mAfC * mAfA * mGfG * mGfC * mGfC * mAfG * mAfCmUfUmCfCmA * T * mU	TCACAAGGGCGCAGACUCCATU	XXOXO XOXOX OXOXO 00000 XX
WV-12038	POT * fG * mCfA * mCfA * mAfG * mGfG * mCfG * mCfA * mGfAmCfUmUfCmC * T * mU	TGCACAAGGGCGCAGACUUCCTU	XXOXO XOXOX OXOXO 00000 XX
WV-12039	POT * fG * mGfC * mAfC * mAfA * mGfG * mGfC * mGfC * mAfGmAfCmUfUmC * T * mU	TGGCACAAGGGCGCAGACUUCTU	XXOXO XOXOX OXOXO 00000 XX
WV-12040	POT * fG * mGfG * mCfA * mCfA * mAfG * mGfG * mCfG * mCfAmGfAmCfUmU * T * mU	TGGGCACAAGGGCGCAGACUUTU	XXOXO XOXOX OXOXO 00000 XX
WV-12041	POT * fA * mGfG * mGfC * mAfC * mAfA * mGfG * mGfC * mGfCmAfGmAfCmU * T * mU	TAGGGCACAAGGGCGCAGACUTU	XXOXO XOXOX OXOXO 00000 XX
WV-12042	POT * fC * mAfG * mGfG * mCfA * mCfA * mAfG * mGfG * mCfGmCfAmGfAmC * T * mU	TCAGGGCACAAGGGCGCAGACTU	XXOXO XOXOX OXOXO 00000 XX
WV-12043	POT * fG * mCfA * mGfG * mGfC * mAfC * mAfA * mGfG * mGfCmGfCmAfGmA * T * mU	TGCAGGGCACAAGGGCGCAGATU	XXOXO XOXOX OXOXO 00000 XX
WV-12044	POT * fG * mGfC * mAfG * mGfG * mCfA * mCfA * mAfG * mGfGmCfGmCfAmG * T * mU	TGGCAGGGCACAAGGGCGCAGTU	XXOXO XOXOX OXOXO 00000 XX
WV-12045	POT * fA * mGfG * mCfA * mGfG * mGfC * mAfC * mAfA * mGfGmGfCmGfCmA * T * mU	TAGGCAGGGCACAAGGGCGCATU	XXOXO XOXOX OXOXO 00000 XX

WV-12046	POT * fG * mAfG * mGfC * mAfG * mGfG * mCfA * mCfA * mAfGmGfGmCfGmC * T * mU	TGAGGCAGGGCACAAGGGCGCTU	XXOXO XOXOX OXOXO 00000 XX
WV-12047	POT * fG * mGfA * mGfG * mCfA * mGfG * mGfC * mAfC * mAfAmGfGmGfCmG * T * mU	TGGAGGCAGGGCACAAGGGCGTU	XXOXO XOXOX OXOXO 00000 XX
WV-12049	rC rC rC rU rC rA rU rC rU rA rC rU rG rU rG rU rG rC rA rC	CCCUCAUCUACUGUGGCAC	00000 00000 00000 0000
WV-12213	m5Ceo * m5CeoTeom5CeoAeo * G * G * C * C * C * C * C * A * G * G * TeoTeoAeom5Ceo * m5Ceo	CCTCAGGCCCCCAGGTTACC	XOOOX XXXXX XXXXX OOOX
WV-12258	Geo * STeo * STeo * SGeo * SAeo * RT * RC * ST * SG * ST * SA * SG * SC * SA * SG * Sm5Ceo * SAeo * SGeo * Sm5Ceo * STeo	GTTGATCTGTAGCAGCAGCT	SSSSR RSSSS SSSSS SSSS
WV-12259	Geo * STeo * STeo * SGeo * SAeo * RT * SC * RT * SG * ST * SA * SG * SC * SA * SG * Sm5Ceo * SAeo * SGeo * Sm5Ceo * STeo	GTTGATCTGTAGCAGCAGCT	SSSSR SRSSS SSSSS SSSS
WV-12260	Geo * STeo * STeo * SGeo * SAeo * RT * SC * ST * RG * ST * SA * SG * SC * SA * SG * Sm5Ceo * SAeo * SGeo * Sm5Ceo * STeo	GTTGATCTGTAGCAGCAGCT	SSSSR SSRSS SSSSS SSSS
WV-12261	Geo * STeo * STeo * SGeo * SAeo * RT * SC * ST *	GTTGATCTGTAGCAGCAGCT	SSSSR SSSRS SSSSS SSSS

	SG * RT * SA * SG * SC * SA * SG * Sm5Ceo * SAeo * SGeo * Sm5Ceo * STeo		
WV-12262	Geo * STeo * STeo * SGeo * SAeo * RT * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * Sm5Ceo * SAeo * SGeo * Sm5Ceo * STeo	GTTGATCTGTAGCAGCAGCT	SSSSR SSSSR SSSSS SSSS
WV-12263	Geo * STeo * STeo * SGeo * SAeo * RT * SC * ST * SG * ST * SA * RG * SC * SA * SG * Sm5Ceo * SAeo * SGeo * Sm5Ceo * STeo	GTTGATCTGTAGCAGCAGCT	SSSSR SSSSS RSSSS SSSS
WV-12264	Geo * STeo * STeo * SGeo * SAeo * RT * SC * ST * SG * ST * SA * SG * RC * SA * SG * Sm5Ceo * SAeo * SGeo * Sm5Ceo * STeo	GTTGATCTGTAGCAGCAGCT	SSSSR SSSSS SRSSS SSSS
WV-12265	Geo * STeo * STeo * SGeo * SAeo * RT * SC * ST * SG * ST * SA * SG * SC * RA * SG * Sm5Ceo * SAeo * SGeo * Sm5Ceo * STeo	GTTGATCTGTAGCAGCAGCT	SSSSR SSSSS SSRSS SSSS
WV-12266	Geo * STeo * STeo * SGeo * SAeo * RT * SC * ST * SG * ST * SA * SG * SC * SA * RG * Sm5Ceo * SAeo * SGeo * Sm5Ceo * STeo	GTTGATCTGTAGCAGCAGCT	SSSSR SSSSS SSSRS SSSS

WV-12267	Geo * STeo * STeo * SGeo * SAeo * RT * SC * ST * SG * ST * SA * SG * SC * SA * SG * Rm5Ceo * SAeo * SGeo * Sm5Ceo * STeo	GTTGATCTGTAGCAGCAGCT	SSSSR SSSSS SSSSR SSSS
WV-12268	Geo * STeoTeoGeoAeo * RT * RC * ST * SG * ST * SA * SG * SC * SA * SG * SmG * SmC * SmA * SmG * SmC	GTTGATCTGTAGCAGGCAGC	S00OR RSSSS SSSSS SSSS
WV-12269	Geo * STeoTeoGeoAeo * RT * SC * RT * SG * ST * SA * SG * SC * SA * SG * SmG * SmC * SmA * SmG * SmC	GTTGATCTGTAGCAGGCAGC	S00OR SRSSS SSSSS SSSS
WV-12270	Geo * STeoTeoGeoAeo * RT * SC * ST * RG * ST * SA * SG * SC * SA * SG * SmG * SmC * SmA * SmG * SmC	GTTGATCTGTAGCAGGCAGC	S00OR SSRSS SSSSS SSSS
WV-12271	Geo * STeoTeoGeoAeo * RT * SC * ST * SG * RT * SA * SG * SC * SA * SG * SmG * SmC * SmA * SmG * SmC	GTTGATCTGTAGCAGGCAGC	S00OR SSSRS SSSSS SSSS
WV-12272	Geo * STeoTeoGeoAeo * RT * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * SmG * SmC * SmA * SmG * SmC	GTTGATCTGTAGCAGGCAGC	S00OR SSSSR SSSSS SSSS
WV-12273	Geo * STeoTeoGeoAeo * RT * SC * ST * SG * ST * SA * RG * SC * SA * SG * SmG * SmC * SmA * SmG * SmC	GTTGATCTGTAGCAGGCAGC	S00OR SSSSS RSSSS SSSS

WV-12274	Geo * STeoTeoGeoAeo * RT * SC * ST * SG * ST * SA * SG * RC * SA * SG * SmG * SmC * SmA * SmG * SmC	GTTGATCTGTAGCAGGCAGC	S00OR SSSSS SRSSS SSSS
WV-12275	Geo * STeoTeoGeoAeo * RT * SC * ST * SG * ST * SA * SG * SC * RA * SG * SmG * SmC * SmA * SmG * SmC	GTTGATCTGTAGCAGGCAGC	S00OR SSSSS SSRSS SSSS
WV-12276	Geo * STeoTeoGeoAeo * RT * SC * ST * SG * ST * SA * SG * SC * SA * RG * SmG * SmC * SmA * SmG * SmC	GTTGATCTGTAGCAGGCAGC	S00OR SSSSS SSSRS SSSS
WV-12277	Geo * STeoTeoGeoAeo * RT * SC * ST * SG * ST * SA * SG * SC * SA * SG * RmG * SmC * SmA * SmG * SmC	GTTGATCTGTAGCAGGCAGC	S00OR SSSSS SSSSR SSSS
WV-12278	mG * SmU * SmU * SmG * SmA * ST * RC * ST * SG * ST * SA * SG * SC * SA * SG * Rm5CeoAeoGeom5Ceo * STeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SSSSS RSSSS SSSSR O0OS
WV-12279	mG * SmU * SmU * SmG * SmA * ST * SC * RT * SG * ST * SA * SG * SC * SA * SG * Rm5CeoAeoGeom5Ceo * STeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SSSSS SRSSS SSSSR O0OS
WV-12280	mG * SmU * SmU * SmG * SmA * ST * SC * ST * RG * ST * SA * SG * SC * SA * SG * Rm5CeoAeoGeom5Ceo * STeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SSSSS SSRSS SSSSR O0OS

	Rm5CeoAeoGeom5Ceo * STeo		
WV-12281	mG * SmU * SmU * SmG * SmA * ST * SC * ST * SG * RT * SA * SG * SC * SA * SG * Rm5CeoAeoGeom5Ceo * STeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SSSSS SSSRS SSSSR OOOS
WV-12282	mG * SmU * SmU * SmG * SmA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * Rm5CeoAeoGeom5Ceo * STeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SSSSS SSSSR SSSSR OOOS
WV-12283	mG * SmU * SmU * SmG * SmA * ST * SC * ST * SG * ST * SA * RG * SC * SA * SG * Rm5CeoAeoGeom5Ceo * STeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SSSSS SSSSS RSSSR OOOS
WV-12284	mG * SmU * SmU * SmG * SmA * ST * SC * ST * SG * ST * SA * SG * RC * SA * SG * Rm5CeoAeoGeom5Ceo * STeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SSSSS SSSSS SRSSR OOOS
WV-12285	mG * SmU * SmU * SmG * SmA * ST * SC * ST * SG * ST * SA * SG * SC * RA * SG * Rm5CeoAeoGeom5Ceo * STeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SSSSS SSSSS SSRSR OOOS
WV-12286	mG * SmU * SmU * SmG * SmA * ST * SC * ST * SG * ST * SA * SG * SC * SA * RG * Rm5CeoAeoGeom5Ceo * STeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SSSSS SSSSS SSSRROOS

	Rm5CeoAeoGeom5Ceo * STeo		
WV-12287	mG * SmU * SmU * SmG * SmA * ST * SC * ST * SG * ST * SA * SG * SC * SA * SG * Rm5CeoAeoGeom5Ceo * STeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SSSSS SSSSS SSSSR OOS
WV-12288	Geo * SGeom5CeoAeom5Ceo * RA * SA * SG * SG * SG * SC * SG * SC * RA * SG * SAeom5CeoTeoTeo * Sm5Ceo	GGCACAAGGGCGCAGACTTC	S00OR SSSSS SSRSS OOS
WV-12289	mG * SGeom5CeoAeom5Ceo * RA * SA * SG * SG * SG * SC * SG * SC * RA * SG * SmA * SmC * SmU * SmU * SmC	GGCACAAGGGCGCAGACUUC	S00OR SSSSS SSRSS SSSS
WV-12290	Geo * SGeom5CeoAeom5Ceo * RA * SA * SG * SG * SG * SC * SG * SC * RA * SG * SmA * SmC * SmU * SmU * SmC	GGCACAAGGGCGCAGACUUC	S00OR SSSSS SSRSS SSSS
WV-12291	mG * SmG * SmC * SmA * SmC * SA * SA * SG * SG * SG * SC * SG * SC * RA * SG * SAeom5CeoTeoTeo * Sm5Ceo	GGCACAAGGGCGCAGACTTC	SSSSS SSSSS SSRSS OOS
WV-12292	mG * SmG * SmC * SmA * SmC * RA * SA * SG * SG * SG * SC * SG * SC * RA * SG * SAeom5CeoTeoTeo * Sm5Ceo	GGCACAAGGGCGCAGACTTC	SSSSR SSSSS SSRSS OOS
WV-12293	mG * SmG * SmC * SmA * Sm5Ceo * RA * SA * SG * SG * SG * SC * SG * SC	GGCACAAGGGCGCAGACTTC	SSSSR SSSSS SSRSS OOS

	* RA * SG * SAeom5CeoTeoTeo * Sm5Ceo		
WV-12294	Geo * SGeom5CeoAeom5Ceo * RA * SA * SG * SG * SG * SC * SG * SC * RA * SG * Sfa * Sfc * Sfu * Sfu * Sfc	GGCACAAGGGCGCAGACUUC	SOOOR SSSSS SSRSS SSSS
WV-12295	fG * SfG * Sfc * Sfa * Sfc * SA * SA * SG * SG * SG * SC * SG * SC * RA * SG * SAeom5CeoTeoTeo * Sm5Ceo	GGCACAAGGGCGCAGACTTC	SSSSS SSSSS SSRSS OOOS
WV-12296	fG * SfG * Sfc * Sfa * Sfc * RA * SA * SG * SG * SG * SC * SG * SC * RA * SG * SAeom5CeoTeoTeo * Sm5Ceo	GGCACAAGGGCGCAGACTTC	SSSSR SSSSS SSRSS OOOS
WV-12297	fG * SfG * Sfc * Sfa * Sm5Ceo * RA * SA * SG * SG * SG * SC * SG * SC * RA * SG * SAeom5CeoTeoTeo * Sm5Ceo	GGCACAAGGGCGCAGACTTC	SSSSR SSSSS SSRSS OOOS
WV-12298	fG * SfG * Sfc * Sfa * Sfc * SA * SA * SG * SG * SG * SC * SG * SC * RA * SG * SmA * SmC * SmU * SmU * SmC	GGCACAAGGGCGCAGACUUC	SSSSS SSSSS SSRSS SSSS
WV-12299	fG * SfG * Sfc * Sfa * Sfc * RA * SA * SG * SG * SG * SC * SG * SC * RA * SG * SmA * SmC * SmU * SmU * SmC	GGCACAAGGGCGCAGACUUC	SSSSR SSSSS SSRSS SSSS

WV-12300	mG * SmG * SmC * SmA * SmC * SA * SA * SG * SG * SG * SC * SG * SC * RA * SG * SfA * SfC * SfU * SfU * SfC	GGCACAAGGGCGCAGACUUC	SSSSS SSSSS SSRSS SSSS
WV-12301	mG * SmG * SmC * SmA * SmC * RA * SA * SG * SG * SG * SC * SG * SC * RA * SG * SfA * SfC * SfU * SfU * SfC	GGCACAAGGGCGCAGACUUC	SSSSR SSSSS SSRSS SSSS
WV-12302	mG * SmG * SmC * SmA * Sm5Ceo * RA * SA * SG * SG * SG * SC * SG * SC * RA * SG * SfA * SfC * SfU * SfU * SfC	GGCACAAGGGCGCAGACUUC	SSSSR SSSSS SSRSS SSSS
WV-12425	Geo * STeoTeoGeoAeo * RT * SC * ST * SG * ST * SA * RG * SC * SA * SG * Sm5CeoAeoGeom5Ceo * STeo	GTTGATCTGTAGCAGCAGCT	S00OR SSSSS RSSSS 00OS
WV-12426	mG * STeoTeoGeoAeo * RT * SC * ST * SG * ST * SA * RG * SC * SA * SG * SmC * SmA * SmG * SmC * SmU	GTTGATCTGTAGCAGACU	S00OR SSSSS RSSSS SSSS
WV-12427	mG * SmU * SmU * SmG * SmA * ST * SC * ST * SG * ST * SA * RG * SC * SA * SG * Sm5CeoAeoGeom5Ceo * STeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SSSSS SSSSS RSSSS 00OS

WV-12428	mG * SmU * SmU * SmG * SmA * RT * SC * ST * SG * ST * SA * RG * SC * SA * SG * Sm5CeoAeoGeom5Ceo * STeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SSSSR SSSSS RSSSS OOOS
WV-12429	mG * SmU * SmU * SmG * SAeo * RT * SC * ST * SG * ST * SA * RG * SC * SA * SG * Sm5CeoAeoGeom5Ceo * STeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SSSSR SSSSS RSSSS OOOS
WV-12430	Geo * STeoTeoGeoAeo * RT * SC * ST * SG * ST * SA * RG * SC * SA * SG * SfC * SfA * SfG * SfC * SfU	GTTGATCTGTAGCAGCAGCU	SOOOR SSSSS RSSSS SSSS
WV-12431	fG * SfU * SfU * SfG * SfA * ST * SC * ST * SG * ST * SA * RG * SC * SA * SG * Sm5CeoAeoGeom5Ceo * STeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SSSSS SSSSS RSSSS OOOS
WV-12432	fG * SfU * SfU * SfG * SfA * RT * SC * ST * SG * ST * SA * RG * SC * SA * SG * Sm5CeoAeoGeom5Ceo * STeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SSSSR SSSSS RSSSS OOOS
WV-12433	fG * SfU * SfU * SfG * SAeo * RT * SC * ST * SG * ST * SA * RG * SC * SA * SG * Sm5CeoAeoGeom5Ceo * STeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SSSSR SSSSS RSSSS OOOS

WV-12434	fG * SfU * SfU * SfG * SfA * ST * SC * ST * SG * ST * SA * RG * SC * SA * SG * SmC * SmA * SmG * SmC * SmU	GUUGATCTGTAGCAGCAGCU	SSSSS SSSSS RSSSS SSSS
WV-12435	fG * SfU * SfU * SfG * SfA * RT * SC * ST * SG * ST * SA * RG * SC * SA * SG * SmC * SmA * SmG * SmC * SmU	GUUGATCTGTAGCAGCAGCU	SSSSR SSSSS RSSSS SSSS
WV-12436	mG * SmU * SmU * SmG * SmA * ST * SC * ST * SG * ST * SA * RG * SC * SA * SG * SfC * SfA * SfG * SfC * SfU	GUUGATCTGTAGCAGCAGCU	SSSSS SSSSS RSSSS SSSS
WV-12437	mG * SmU * SmU * SmG * SmA * RT * SC * ST * SG * ST * SA * RG * SC * SA * SG * SfC * SfA * SfG * SfC * SfU	GUUGATCTGTAGCAGCAGCU	SSSSR SSSSS RSSSS SSSS
WV-12438	mG * SmU * SmU * SmG * SAeo * RT * SC * ST * SG * ST * SA * RG * SC * SA * SG * SfC * SfA * SfG * SfC * SfU	GUUGATCTGTAGCAGCAGCU	SSSSR SSSSS RSSSS SSSS
WV-12509	Geo * SAeoGeom5CeoGeo * RG * SA * RG * SA * SA * SA * SC * SC * SC * ST * Sm5Ceom5CeoAeoAeo * SAeo	GAGCGGAGAAACCCTCCAAA	S00OR SRSSS SSSSS 00OS
WV-12510	Teo * SGeoAeoGeom5Ceo * RG * SG * SA * RG * SA * SA * SA * SC * SC * SC * STeom5Ceom5CeoAeo * SAeo	TGAGCGGAGAAACCCTCCAA	S00OR SSRSS SSSSS 00OS

WV-12511	m5Ceo * STeoGeoAeoGeo * RC * SG * SG * SA * RG * SA * SA * SA * SC * SC * Sm5CeoTeom5Ceom5Ceo * SAeo	CTGAGCGGAGAAACCCTCCA	S00OR SSSRS SSSSS 00OS
WV-12512	Geo * Sm5CeoTeoGeoAeo * RG * SC * SG * SG * SA * RG * SA * SA * SA * SC * Sm5Ceom5CeoTeom5Ceo * Sm5Ceo	GCTGAGCGGAGAAACCCTCC	S00OR SSSSR SSSSS 00OS
WV-12513	Geo * SGeom5CeoTeoGeo * RA * SG * SC * SG * SG * SA * RG * SA * SA * SA * Sm5Ceom5Ceom5CeoTeo * Sm5Ceo	GGCTGAGCGGAGAAACCCTC	S00OR SSSSS RSSSS 00OS
WV-12514	Aeo * SGeoGeom5CeoTeo * RG * SA * SG * SC * SG * SG * SA * RG * SA * SA * SAeom5Ceom5Ceom5Ceo * STeo	AGGCTGAGCGGAGAAACCCT	S00OR SSSSS SRSSS 00OS
WV-12515	Aeo * SAeoGeoGeom5Ceo * RT * SG * SA * SG * SC * SG * SG * SA * RG * SA * SAeoAeom5Ceom5Ceo * Sm5Ceo	AAGGCTGAGCGGAGAAACC	S00OR SSSSS SSRSS 00OS
WV-12516	m5Ceo * SAeoAeoGeoGeo * RC * ST * SG * SA * SG * SC * SG * SG * SA * RG * SAeoAeoAeom5Ceo * Sm5Ceo	CAAGGCTGAGCGGAGAAACC	S00OR SSSSS SSSRS 00OS
WV-12517	m5Ceo * Sm5CeoAeoAeoGeo * RG * SC * ST * SG * SA * SG * SC * SG * SG * SA * RGeoAeoAeoAeo * Sm5Ceo	CCAAGGCTGAGCGGAGAAAC	S00OR SSSSS SSSSR 00OS

WV-12518	Teo * Sm5Ceom5CeoAeoAeo * RG * SG * SC * ST * SG * SA * SG * SC * SG * SG * SAeoGeoAeoAeo * SAeo	TCCAAGGCTGAGCGGAGAAA	SOOR SSSS SSSS OOOS
WV-12519	Geo * SAeoGeom5CeoGeo * RG * SA * RG * SA * SA * SA * SC * SC * SC * ST * SmC * SmC * SmA * SmA * SmA	GAGCGGAGAAACCCCTCCAAA	SOOR SRSS SSSS SSSS
WV-12520	Teo * SGeoAeoGeom5Ceo * RG * SG * SA * RG * SA * SA * SA * SC * SC * SC * SmU * SmC * SmC * SmA * SmA	TGAGCGGAGAAACCCUCCAA	SOOR SSRSS SSSS SSSS
WV-12521	m5Ceo * STeoGeoAeoGeo * RC * SG * SG * SA * RG * SA * SA * SA * SC * SC * SmC * SmU * SmC * SmC * SmA	CTGAGCGGAGAAACCCUCCA	SOOR SSSRS SSSS SSSS
WV-12522	Geo * Sm5CeoTeoGeoAeo * RG * SC * SG * SG * SA * RG * SA * SA * SA * SC * SmC * SmC * SmU * SmC * SmC	GCTGAGCGGAGAAACCCUCC	SOOR SSSSR SSSS SSSS
WV-12523	Geo * SGeom5CeoTeoGeo * RA * SG * SC * SG * SG * SA * RG * SA * SA * SA * SmC * SmC * SmC * SmU * SmC	GGCTGAGCGGAGAAACCCUC	SOOR SSSS RSSS SSSS
WV-12524	Aeo * SGeoGeom5CeoTeo * RG * SA * SG * SC * SG * SG * SA * RG * SA * SA * SmA * SmC * SmC * SmC * SmU	AGGCTGAGCGGAGAAACCCU	SOOR SSSS SRSS SSSS

WV-12525	Aeo * SAeoGeoGeom5Ceo * RT * SG * SA * SG * SC * SG * SG * SA * RG * SA * SmA * SmA * SmC * SmC * SmC	AAGGCTGAGCGGAGAAACCC	SOOR SSSS SSRSS SSSS
WV-12526	m5Ceo * SAeoAeoGeoGeo * RC * ST * SG * SA * SG * SC * SG * SG * SA * RG * SmA * SmA * SmA * SmC * SmC	CAAGGCTGAGCGGAGAAACC	SOOR SSSS SSSRS SSSS
WV-12527	m5Ceo * Sm5CeoAeoAeoGeo * RG * SC * ST * SG * SA * SG * SC * SG * SG * SA * RmG * SmA * SmA * SmA * SmC	CCAAGGCTGAGCGGAGAAAC	SOOR SSSS SSSSR SSSS
WV-12528	Teo * Sm5Ceom5CeoAeoAeo * RG * SG * SC * ST * SG * SA * SG * SC * SG * SG * SmA * SmG * SmA * SmA * SmA	TCCAAGGCTGAGCGGAGAAA	SOOR SSSS SSSSS SSSS
WV-12529	mG * SmA * SmG * SmC * SGeo * RG * SA * RG * SA * SA * SA * SC * SC * SC * ST * Sm5Ceom5CeoAeoAeo * SAeo	GAGCGGAGAAACCCTCCAAA	SSSR SRSS SSSS OOS
WV-12530	mU * SmG * SmA * SmG * Sm5Ceo * RG * SG * SA * RG * SA * SA * SA * SC * SC * SC * STeom5Ceom5CeoAeo * SAeo	UGAGCGGAGAAACCCTCCAA	SSSR SSRSS SSSS OOS
WV-12531	mC * SmU * SmG * SmA * SGeo * RC * SG * SG * SA * RG * SA * SA * SA * SC * SC * Sm5CeoTeom5Ceom5Ceo * SAeo	CUGAGCGGAGAAACCCTCCA	SSSR SSSRS SSSS OOS
WV-12532	mG * SmC * SmU * SmG * SAeo * RG * SC * SG * SG * SA * RG * SA * SA * SA * SC * Sm5Ceom5CeoTeom5Ceo * Sm5Ceo	GCUGAGCGGAGAAACCCTCC	SSSR SSSR SSSS OOS

WV-12541	mG * STeon001Geon001m5Ceon001mA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGn001mAn001mGn001mG * SmG	GTGCACACAGTAGATGAGGG	SnXnXnXS SSSSS SSRSS nXnXnXS
WV-12542	mG * STeon001Geon001m5Ceon001mA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmG * SmA * SmG * SmG * SmG	GTGCACACAGTAGATGAGGG	SnXnXnXS SSSSS SSRSS SSSS
WV-12543	mG * STeon001Geon001m5Ceon001mA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SG * SG * RA * ST * SmG * SmA * SmG * SmG * SmG	GTGCACACAGTGGATGAGGG	SnXnXnXS SSSSS SSRSS SSSS
WV-12544	mG * SGeon001m5Ceon001Aeon001mC * SA * SA * SG * SG * SG * SC * SG * SC * RA * SG * SmA * SmC * SmU * SmU * SmC	GGCACAAGGGCGCAGACUUC	SnXnXnXS SSSSS SSRSS SSSS
WV-13213	Aeo * Aeom5CeoTeom5Ceo * A * G * G * C * C * C * C * C * T * A * m5Ceom5Ceom5CeoTeo * Geo	AACTCAGGCCCTACCCTG	XOOOX XXXXX XXXXX OOOX
WV-13411	Geo * RAeo * RGeo * RGeo * RAeo * RG * SG * RC * SC * SG * ST * SG * SC * SA * SG * SGeo * RGeo * Rm5Ceo * RTeo * Rm5Ceo	GAGGAGGCCGTGCAGGGCTC	RRRRR SRSSS SSSSS RRRR
WV-13412	Aeo * RGeo * RAeo * RGeo * RGeo * RA * SG * SG * RC * SC * SG * ST * SG * SC * SA * SGeo * RGeo * RGeo * Rm5Ceo * RTeo	AGAGGAGGCCGTGCAGGGCT	RRRRR SSRSS SSSSS RRRR
WV-13413	Teo * RAeo * RGeo * RAeo * RAeo * SG * SG * RC * SC * SG * ST * SG * SC * SA * SGeo * RGeo * RGeo * Rm5Ceo * RTeo	TAGAGGAGGCCGTGCAGGGC	RRRRR SSSRS SSSSS

	RGeo * RG * SA * SG * SG * RC * SC * SG * ST * SG * SC * SAeo * RGeo * RGeo * RGeo * Rm5Ceo		RRRR
WV-13414	Aeo * RTeo * RAeo * RGeo * RAeo * RG * SG * SA * SG * SG * RC * SC * SG * ST * SG * Sm5Ceo * RAeo * RGeo * RGeo * RGeo	ATAGAGGAGGCCGTGCAGGG	RRRRR SSSSR SSSSS RRRR
WV-13415	m5Ceo * RAeo * RTeo * RAeo * RGeo * RA * SG * SG * SA * SG * SG * RC * SC * SG * ST * SGeo * Rm5Ceo * RAeo * RGeo * RGeo	CATAGAGGAGGCCGTGCAGG	RRRRR SSSSS RSSSS RRRR
WV-13416	Aeo * Rm5Ceo * RAeo * RTeo * RAeo * RG * SA * SG * SG * SA * SG * SG * RC * SC * SG * STeo * RGeo * Rm5Ceo * RAeo * RGeo	ACATAGAGGAGGCCGTGCAG	RRRRR SSSSS SRSS RRRR
WV-13417	m5Ceo * RAeo * Rm5Ceo * RAeo * RTeo * RA * SG * SA * SG * SG * SA * SG * SG * RC * SC * SGeo * RTeo * RGeo * Rm5Ceo * RAeo	CACATAGAGGAGGCCGTGCA	RRRRR SSSSS SSRSS RRRR
WV-13418	Geo * SAeoGeoGeoAeo * RG * SG * RC * SC * SG * ST * SG * SC * SA * SG * SGeoGeom5CeoTeo * Sm5Ceo	GAGAGGCCGTGCAGGGCTC	SOOR SRSS SSSS OOS
WV-13419	Aeo * SGeoAeoGeoGeo * RA * SG * SG * RC * SC * SG * ST * SG * SC * SA * SGeoGeom5Ceo * STeo	AGAGGAGGCCGTGCAGGGCT	SOOR SSRSS SSSS OOS
WV-13420	Teo * SAeoGeoAeoGeo * RG * SA * SG * SG * RC * SC * SG * ST * SG * SC * SAeoGeoGeoGeo * Sm5Ceo	TAGAGGAGGCCGTGCAGGGC	SOOR SSSRS SSSS OOS

WV-13421	Aeo * STeoAeoGeoAeo * RG * SG * SA * SG * SG * RC * SC * SG * ST * SG * Sm5CeoAeoGeoGeo * SGeo	ATAGAGGAGGCCGTGCAGGG	SOOR SSSR SSSS OOS
WV-13422	m5Ceo * SAeoTeoAeoGeo * RA * SG * SG * SA * SG * SG * RC * SC * SG * ST * SGeom5CeoAeoGeo * SGeo	CATAGAGGAGGCCGTGCAGG	SOOR SSSS RSSS OOS
WV-13423	Aeo * Sm5CeoAeoTeoAeo * RG * SA * SG * SG * SA * SG * SG * RC * SC * SG * STeoGeom5CeoAeo * SGeo	ACATAGAGGAGGCCGTGCAG	SOOR SSSS SRSS OOS
WV-13424	m5Ceo * SAeom5CeoAeoTeo * RA * SG * SA * SG * SG * SA * SG * SG * RC * SC * SGeoTeoGeom5Ceo * SAeo	CACATAGAGGAGGCCGTGCA	SOOR SSSS SSRSS OOS
WV-13425	Geo * SAeoGeoGeoAeo * RG * SG * RC * SC * SG * ST * SG * SC * SA * SG * SmG * SmG * SmC * SmU * SmC	GAGGAGGCCGTGCAGGGCUC	SOOR SRSS SSSS SSSS
WV-13426	Aeo * SGeoAeoGeoGeo * RA * SG * SG * RC * SC * SG * ST * SG * SC * SA * SmG * SmG * SmG * SmC * SmU	AGAGGAGGCCGTGCAGGGCU	SOOR SSRSS SSSS SSSS
WV-13427	Teo * SAeoGeoAeoGeo * RG * SA * SG * SG * RC * SC * SG * ST * SG * SC * SmA * SmG * SmG * SmG * SmC	TAGAGGAGGCCGTGCAGGGC	SOOR SSSRS SSSS SSSS
WV-13428	Aeo * STeoAeoGeoAeo * RG * SG * SA * SG * SG * RC * SC * SG * ST * SG * SmC * SmA * SmG * SmG * SmG	ATAGAGGAGGCCGTGCAGGG	SOOR SSSR SSSS SSSS
WV-13429	m5Ceo * SAeoTeoAeoGeo * RA * SG * SG * SA * SG * SG * RC * SC * SG * ST * SmG * SmC * SmA * SmG * SmG	CATAGAGGAGGCCGTGCAGG	SOOR SSSS RSSS SSSS

WV-13430	Aeo * Sm5CeoAeoTeoAeo * RG * SA * SG * SG * SA * SG * SG * RC * SC * SG * SmU * SmG * SmC * SmA * SmG	ACATAGAGGAGGCCGUGCAG	SOOR SSSS SRSS SSSS
WV-13431	m5Ceo * SAeom5CeoAeoTeo * RA * SG * SA * SG * SG * SA * SG * SG * RC * SC * SmG * SmU * SmG * SmC * SmA	CACATAGAGGAGGCCGUGCA	SOOR SSSS SSRSS SSSS
WV-13432	mG * SmA * SmG * SmG * SmA * SG * SG * RC * SC * SG * ST * SG * SC * SA * SG * SGeoGeom5CeoTeo * Sm5Ceo	GAGGAGGCCGTGCAGGGCTC	SSSS SRSS SSSS OOS
WV-13433	mA * SmG * SmA * SmG * SmG * SA * SG * SG * RC * SC * SG * ST * SG * SC * SA * SGeoGeoGeom5Ceo * STeo	AGAGGAGGCCGTGCAGGGCT	SSSS SSRSS SSSS OOS
WV-13434	mU * SmA * SmG * SmA * SmG * SG * SA * SG * SG * RC * SC * SG * ST * SG * SC * SAeoGeoGeoGeo * Sm5Ceo	UAGAGGAGGCCGTGCAGGGC	SSSS SSSRS SSSS OOS
WV-13435	mA * SmU * SmA * SmG * SmA * SG * SG * SA * SG * SG * RC * SC * SG * ST * SG * Sm5CeoAeoGeoGeo * SGeo	AUAGAGGAGGCCGTGCAGGG	SSSS SSSSR SSSS OOS
WV-13436	mC * SmA * SmU * SmA * SmG * SA * SG * SG * SA * SG * SG * RC * SC * SG * ST * SGeom5CeoAeoGeo * SGeo	CAUAGAGGAGGCCGTGCAGG	SSSS SSSS RSSS OOS
WV-13437	mA * SmC * SmA * SmU * SmA * SG * SA * SG * SG * SA * SG * SG * RC * SC * SG * STeoGeom5CeoAeo * SGeo	ACAUAGAGGAGGCCGTGCAG	SSSS SSSS SRSS OOS
WV-13438	mC * SmA * SmC * SmA * SmU * SA * SG * SA * SG * SG * SA * SG * SG * RC * SC * SGeoTeoGeom5Ceo * SAeo	CACAUAGAGGAGGCCGTGCA	SSSS SSSS SSRSS OOS

WV-13625	lG * Geo * m5Ceo * Aeo * m5Ceo * Aeo * Aeo * G * G * G * C * G * C * A * G * A * C * Teo * Teo * m5Ceo * m5Ceo * Aeo * Aeo * lA	GGCACAAGGGCGCAGACTTC CAAA	XXXXX XXXXX XXXXX XXXXX XXX
WV-13626	m5lC * Aeo * m5Ceo * Aeo * lA * G * G * G * C * G * C * A * G * A * C * lT * Teo * m5Ceo * m5Ceo * lA	CACAAGGGCGCAGACTTCCA	XXXXX XXXXX XXXXX XXXXX
WV-13627	m5lC * Aeo * m5Ceo * lA * Aeo * G * G * G * C * G * C * A * G * A * C * Teo * lT * m5Ceo * m5Ceo * lA	CACAAGGGCGCAGACTTCCA	XXXXX XXXXX XXXXX XXXXX
WV-13628	m5lC * Aeo * m5lC * Aeo * Aeo * G * G * G * C * G * C * A * G * A * C * Teo * Teo * m5lC * m5Ceo * lA	CACAAGGGCGCAGACTTCCA	XXXXX XXXXX XXXXX XXXXX
WV-13629	m5lC * lA * m5Ceo * Aeo * Aeo * G * G * G * C * G * C * A * G * A * C * Teo * Teo * m5Ceo * m5lC * lA	CACAAGGGCGCAGACTTCCA	XXXXX XXXXX XXXXX XXXXX
WV-13630	m5lC * lA * m5Ceo * Aeo * Aeo * G * G * G * C * G * C * A * G * A * C * Teo * Teo * m5Ceo * m5Ceo * Aeo	CACAAGGGCGCAGACTTCCA	XXXXX XXXXX XXXXX XXXXX
WV-13631	m5Ceo * Aeo * m5Ceo * Aeo * Aeo * G * G * G * C * G * C * A * G * A * C * Teo * Teo * m5Ceo * m5lC * lA	CACAAGGGCGCAGACTTCCA	XXXXX XXXXX XXXXX XXXXX
WV-13632	m5lC * A * m5Ceo * Aeo * Aeo * Geo * G * G * C * G * C * A * G * A * m5Ceo * Teo * Teo * m5Ceo * C * lA	CACAAGGGCGCAGACTTCCA	XXXXX XXXXX XXXXX XXXXX

WV-13633	m5lC * Aeo * C * Aeo * Aeo * Geo * G * G * C * G * C * A * G * A * m5Ceo * Teo * Teo * C * m5Ceo * lA	CACAAGGGCGCAGACTTCCA	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-13634	m5lC * Aeo * m5Ceo * A * Aeo * Geo * G * G * C * G * C * A * G * A * m5Ceo * Teo * T * m5Ceo * m5Ceo * lA	CACAAGGGCGCAGACTTCCA	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-13635	m5lC * Aeo * m5Ceo * Aeo * A * Geo * G * G * C * G * C * A * G * A * m5Ceo * T * Teo * m5Ceo * m5Ceo * lA	CACAAGGGCGCAGACTTCCA	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-13636	m5lC * Aeo * m5Ceo * Aeo * lA * G * SG * SG * SC * SG * SC * RA * SG * SA * SC * lT * Teo * m5Ceo * m5Ceo * lA	CACAAGGGCGCAGACTTCCA	XXXXX SSSSS RSSSX XXXX
WV-13637	m5lC * Aeo * m5Ceo * lA * Aeo * G * SG * SG * SC * SG * SC * RA * SG * SA * SC * Teo * lT * m5Ceo * m5Ceo * lA	CACAAGGGCGCAGACTTCCA	XXXXX SSSSS RSSSX XXXX
WV-13638	m5lC * Aeo * m5lC * Aeo * Aeo * G * SG * SG * SC * SG * SC * RA * SG * SA * SC * Teo * Teo * m5lC * m5Ceo * lA	CACAAGGGCGCAGACTTCCA	XXXXX SSSSS RSSSX XXXX
WV-13639	m5lC * lA * m5Ceo * Aeo * Aeo * G * SG * SG * SC * SG * SC * RA * SG * SA * SC * Teo * Teo * m5Ceo * m5lC * lA	CACAAGGGCGCAGACTTCCA	XXXXX SSSSS RSSSX XXXX

WV-13640	m5lC * lA * m5Ceo * Aeo * Aeo * G * SG * SG * SC * SG * SC * RA * SG * SA * SC * Teo * Teo * m5Ceo * m5Ceo * Aeo	CACAAGGGCGCAGACTTCCA	XXXXX SSSSS RSSSX XXXX
WV-13641	m5Ceo * Aeo * m5Ceo * Aeo * Aeo * G * SG * SG * SC * SG * SC * RA * SG * SA * SC * Teo * Teo * m5Ceo * m5lC * lA	CACAAGGGCGCAGACTTCCA	XXXXX SSSSS RSSSX XXXX
WV-13642	m5lC * A * m5Ceo * Aeo * Aeo * Geo * G * SG * SC * SG * SC * RA * SG * SA * m5Ceo * Teo * Teo * m5Ceo * C * lA	CACAAGGGCGCAGACTTCCA	XXXXX XSSSS RSSSX XXXX
WV-13643	m5lC * Aeo * C * Aeo * Aeo * Geo * G * SG * SC * SG * SC * RA * SG * SA * m5Ceo * Teo * Teo * C * m5Ceo * lA	CACAAGGGCGCAGACTTCCA	XXXXX XSSSS RSSSX XXXX
WV-13644	m5lC * Aeo * m5Ceo * A * Aeo * Geo * G * SG * SC * SG * SC * RA * SG * SA * m5Ceo * Teo * T * m5Ceo * m5Ceo * lA	CACAAGGGCGCAGACTTCCA	XXXXX XSSSS RSSSX XXXX
WV-13645	m5lC * Aeo * m5Ceo * Aeo * A * Geo * G * SG * SC * SG * SC * RA * SG * SA * m5Ceo * T * Teo * m5Ceo * m5Ceo * lA	CACAAGGGCGCAGACTTCCA	XXXXX XSSSS RSSSX XXXX
WV-13646	m5lC * Aeo * m5Ceo * Aeo * Aeo * G * G * G * C * A * C * A * G * A * C * Teo * Teo * m5Ceo * m5Ceo * lA	CACAAGGGCACAGACTTCCA	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-13647	m5lC * Aeo * m5Ceo * Aeo * lA * G * G * G * C * A * C * A * G * A * C * lT * Teo * m5Ceo * m5Ceo * lA	CACAAGGGCACAGACTTCCA	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX

WV-13648	m5lC * Aeo * m5Ceo * lA * Aeo * G * G * G * C * A * C * A * G * A * C * Teo * lT * m5Ceo * m5Ceo * lA	CACAAGGGCACAGACTTCCA	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-13649	m5lC * Aeo * m5lC * Aeo * Aeo * G * G * G * C * A * C * A * G * A * C * Teo * Teo * m5lC * m5Ceo * lA	CACAAGGGCACAGACTTCCA	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-13650	m5lC * lA * m5Ceo * Aeo * Aeo * G * G * G * C * A * C * A * G * A * C * Teo * Teo * m5Ceo * m5lC * lA	CACAAGGGCACAGACTTCCA	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-13651	m5lC * lA * m5Ceo * Aeo * Aeo * G * G * G * C * A * C * A * G * A * C * Teo * Teo * m5Ceo * m5Ceo * Aeo	CACAAGGGCACAGACTTCCA	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-13652	m5Ceo * Aeo * m5Ceo * Aeo * Aeo * G * G * G * C * A * C * A * G * A * C * Teo * Teo * m5Ceo * m5lC * lA	CACAAGGGCACAGACTTCCA	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-13653	m5lC * A * m5Ceo * Aeo * Aeo * Geo * G * G * C * A * C * A * G * A * m5Ceo * Teo * Teo * m5Ceo * C * lA	CACAAGGGCACAGACTTCCA	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-13654	m5lC * Aeo * C * Aeo * Aeo * Geo * G * G * C * A * C * A * G * A * m5Ceo * Teo * Teo * C * m5Ceo * lA	CACAAGGGCACAGACTTCCA	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-13655	m5lC * Aeo * m5Ceo * A * Aeo * Geo * G * G * C * A * C * A * G * A * m5Ceo * Teo * T * m5Ceo * m5Ceo * lA	CACAAGGGCACAGACTTCCA	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-13656	m5lC * Aeo * m5Ceo * Aeo * A * Geo * G * G * C * A * C * A * G * A * m5Ceo * T * Teo * m5Ceo * m5Ceo * lA	CACAAGGGCACAGACTTCCA	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX

WV-13657	m5lC * Aeo * m5Ceo * Aeo * lA * G * SG * SG * SC * SA * SC * RA * SG * SA * SC * lT * Teo * m5Ceo * m5Ceo * lA	CACAAGGGCACAGACTTCCA	XXXXX SSSSS RSSSX XXXX
WV-13658	m5lC * Aeo * m5Ceo * lA * Aeo * G * SG * SG * SC * SA * SC * RA * SG * SA * SC * Teo * lT * m5Ceo * m5Ceo * lA	CACAAGGGCACAGACTTCCA	XXXXX SSSSS RSSSX XXXX
WV-13659	m5lC * Aeo * m5lC * Aeo * Aeo * G * SG * SG * SC * SA * SC * RA * SG * SA * SC * Teo * Teo * m5lC * m5Ceo * lA	CACAAGGGCACAGACTTCCA	XXXXX SSSSS RSSSX XXXX
WV-13660	m5lC * lA * m5Ceo * Aeo * Aeo * G * SG * SG * SC * SA * SC * RA * SG * SA * SC * Teo * Teo * m5Ceo * m5lC * lA	CACAAGGGCACAGACTTCCA	XXXXX SSSSS RSSSX XXXX
WV-13661	m5lC * lA * m5Ceo * Aeo * Aeo * G * SG * SG * SC * SA * SC * RA * SG * SA * SC * Teo * Teo * m5Ceo * m5Ceo * Aeo	CACAAGGGCACAGACTTCCA	XXXXX SSSSS RSSSX XXXX
WV-13662	m5Ceo * Aeo * m5Ceo * Aeo * Aeo * G * SG * SG * SC * SA * SC * RA * SG * SA * SC * Teo * Teo * m5Ceo * m5lC * lA	CACAAGGGCACAGACTTCCA	XXXXX SSSSS RSSSX XXXX
WV-13663	m5lC * A * m5Ceo * Aeo * Aeo * Geo * G * SG * SC * SA * SC * RA * SG * SA * m5Ceo * Teo * Teo * m5Ceo * C * lA	CACAAGGGCACAGACTTCCA	XXXXX XSSSS RSSSX XXXX

WV-13664	m5lC * Aeo * C * Aeo * Aeo * Geo * G * SG * SC * SA * SC * RA * SG * SA * m5Ceo * Teo * Teo * C * m5Ceo * lA	CACAAGGGCACAGACTTCCA	XXXXX XSSSS RSSXX XXXX
WV-13665	m5lC * Aeo * m5Ceo * A * Aeo * Geo * G * SG * SC * SA * SC * RA * SG * SA * m5Ceo * Teo * T * m5Ceo * m5Ceo * lA	CACAAGGGCACAGACTTCCA	XXXXX XSSSS RSSXX XXXX
WV-13666	m5lC * Aeo * m5Ceo * Aeo * A * Geo * G * SG * SC * SA * SC * RA * SG * SA * m5Ceo * T * Teo * m5Ceo * m5Ceo * lA	CACAAGGGCACAGACTTCCA	XXXXX XSSSS RSSXX XXXX
WV-13667	Geo * Geo * m5Ceo * Aeo * m5Ceo * Aeo * Aeo * G * G * G * C * G * C * A * G * A * C * Teo * Teo * m5Ceo * m5Ceo * Aeo * Aeo * Aeo	GGCACAAGGGCGCAGACTTC CAAA	XXXXX XXXXX XXXXX XXXXX XXX
WV-13880	mG * STeoTeoAeomC * RC * RG * SC * SC * SA * ST * SC * SC * SC * SC * RmG * SmC * SmC * SmG * SmU	GTTACCGCCATCCCCGCGU	S00OR RSSSS SSSSR SSSS
WV-13881	mG * STeoTeoAeomC * RC * SG * RC * SC * SA * ST * SC * SC * SC * SC * RmG * SmC * SmC * SmG * SmU	GTTACCGCCATCCCCGCGU	S00OR SRSSS SSSSR SSSS
WV-13882	mG * STeoTeoAeomC * RC * SG * SC * RC * SA * ST * SC * SC * SC * SC * RmG * SmC * SmC * SmG * SmU	GTTACCGCCATCCCCGCGU	S00OR SSRSS SSSSR SSSS
WV-13883	mG * STeoTeoAeomC * RC * SG * SC * SC * RA * ST * SC * SC * SC * SC * RmG * SmC * SmC * SmG * SmU	GTTACCGCCATCCCCGCGU	S00OR SSSRS SSSSR SSSS

WV-13884	mG * STeoTeoAeomC * RC * SG * SC * SC * SA * RT * SC * SC * SC * SC * RmG * SmC * SmC * SmG * SmU	GTTACCGCCATCCCCGCCGU	S00OR SSSSR SSSSR SSSS
WV-13885	mG * STeoTeoAeomC * RC * SG * SC * SC * SA * ST * RC * SC * SC * SC * RmG * SmC * SmC * SmG * SmU	GTTACCGCCATCCCCGCCGU	S00OR SSSSS RSSSR SSSS
WV-13886	mG * STeoTeoAeomC * RC * SG * SC * SC * SA * ST * SC * RC * SC * SC * RmG * SmC * SmC * SmG * SmU	GTTACCGCCATCCCCGCCGU	S00OR SSSSS SRSSR SSSS
WV-13887	mG * STeoTeoAeomC * RC * SG * SC * SC * SA * ST * SC * SC * RC * SC * RmG * SmC * SmC * SmG * SmU	GTTACCGCCATCCCCGCCGU	S00OR SSSSS SSRSR SSSS
WV-13888	mG * STeoTeoAeomC * RC * SG * SC * SC * SA * ST * SC * SC * SC * RC * RmG * SmC * SmC * SmG * SmU	GTTACCGCCATCCCCGCCGU	S00OR SSSSS SSSRR SSSS
WV-13889	mG * STeoTeoAeomC * RC * SG * SC * SC * SA * ST * SC * SC * SC * SC * RmG * SmC * SmC * SmG * SmU	GTTACCGCCATCCCCGCCGU	S00OR SSSSS SSSSR SSSS
WV-13890	Geo * STeoTeoAeom5Ceom * RC * RG * SC * SC * SA * ST * SC * SC * SC * SC * RGeom5Ceom5CeomGeo * STeo	GTTACCGCCATCCCCGCCGT	S00OR RSSSS SSSSR 00OS
WV-13891	Geo * STeoTeoAeom5Ceom * RC * SG * RC * SC * SA * ST * SC * SC * SC * SC * RGeom5Ceom5CeomGeo * STeo	GTTACCGCCATCCCCGCCGT	S00OR SRSSS SSSSR 00OS
WV-13892	Geo * STeoTeoAeom5Ceom * RC * SG * SC * RC * SA * ST * SC * SC * SC * SC * RGeom5Ceom5CeomGeo * STeo	GTTACCGCCATCCCCGCCGT	S00OR SSRSS SSSSR 00OS

WV-13893	Geo * STeoTeoAeom5Ceom * RC * SG * SC * SC * RA * ST * SC * SC * SC * SC * RGeom5Ceom5CeomGeo * STeo	GTTACCGCCATCCCCGCCGT	S00OR SSSRS SSSSR 00OS
WV-13894	Geo * STeoTeoAeom5Ceom * RC * SG * SC * SC * SA * RT * SC * SC * SC * SC * RGeom5Ceom5CeomGeo * STeo	GTTACCGCCATCCCCGCCGT	S00OR SSSSR SSSSR 00OS
WV-13895	Geo * STeoTeoAeom5Ceom * RC * SG * SC * SC * SA * ST * RC * SC * SC * SC * RGeom5Ceom5CeomGeo * STeo	GTTACCGCCATCCCCGCCGT	S00OR SSSSS RSSSR 00OS
WV-13896	Geo * STeoTeoAeom5Ceom * RC * SG * SC * SC * SA * ST * SC * RC * SC * SC * RGeom5Ceom5CeomGeo * STeo	GTTACCGCCATCCCCGCCGT	S00OR SSSSS SRSSR 00OS
WV-13897	Geo * STeoTeoAeom5Ceom * RC * SG * SC * SC * SA * ST * SC * SC * RC * SC * RGeom5Ceom5CeomGeo * STeo	GTTACCGCCATCCCCGCCGT	S00OR SSSSS SSRSR 00OS
WV-13898	Geo * STeoTeoAeom5Ceom * RC * SG * SC * SC * SA * ST * SC * SC * SC * RC * RGeom5Ceom5CeomGeo * STeo	GTTACCGCCATCCCCGCCGT	S00OR SSSSS SSSRR 00OS
WV-13899	Geo * STeoTeoAeom5Ceom * RC * SG * SC * SC * SA * ST * SC * SC * SC * SC * RGeom5Ceom5CeomGeo * STeo	GTTACCGCCATCCCCGCCGT	S00OR SSSSS SSSSR 00OS
WV-13900	mA * Sm5Ceom5CeomGeomC * RC * RA * ST * SC * SC * SC * SC * SG * SC * SC * RmG * SmU * SmA * SmG * SmC	ACCGCCATCCCCGCCGUAGC	S00OR RSSSS SSSSR SSSS
WV-13901	mA * Sm5Ceom5CeomGeomC * RC * SA * RT * SC * SC * SC * SC * SG * SC * SC * RmG * SmU * SmA * SmG * SmC	ACCGCCATCCCCGCCGUAGC	S00OR SRSSS SSSSR SSSS

WV-13902	mA * Sm5Ceom5CeoGeomC * RC * SA * ST * RC * SC * SC * SC * SG * SC * SC * RmG * SmU * SmA * SmG * SmC	ACCGCCATCCCCGCCGUAGC	SOOR SSRSS SSSSR SSSS
WV-13903	mA * Sm5Ceom5CeoGeomC * RC * SA * ST * SC * RC * SC * SC * SG * SC * SC * RmG * SmU * SmA * SmG * SmC	ACCGCCATCCCCGCCGUAGC	SOOR SSSRS SSSSR SSSS
WV-13904	mA * Sm5Ceom5CeoGeomC * RC * SA * ST * SC * SC * RC * SC * SG * SC * SC * RmG * SmU * SmA * SmG * SmC	ACCGCCATCCCCGCCGUAGC	SOOR SSSSR SSSSR SSSS
WV-13905	mA * Sm5Ceom5CeoGeomC * RC * SA * ST * SC * SC * SC * RC * SG * SC * SC * RmG * SmU * SmA * SmG * SmC	ACCGCCATCCCCGCCGUAGC	SOOR SSSSS RSSSR SSSS
WV-13906	mA * Sm5Ceom5CeoGeomC * RC * SA * ST * SC * SC * SC * SC * RG * SC * SC * RmG * SmU * SmA * SmG * SmC	ACCGCCATCCCCGCCGUAGC	SOOR SSSSS SRSSR SSSS
WV-13907	mA * Sm5Ceom5CeoGeomC * RC * SA * ST * SC * SC * SC * SC * SG * RC * SC * RmG * SmU * SmA * SmG * SmC	ACCGCCATCCCCGCCGUAGC	SOOR SSSSS SSRSR SSSS
WV-13908	mA * Sm5Ceom5CeoGeomC * RC * SA * ST * SC * SC * SC * SC * SG * SC * RC * RmG * SmU * SmA * SmG * SmC	ACCGCCATCCCCGCCGUAGC	SOOR SSSSS SSSRR SSSS
WV-13909	mA * Sm5Ceom5CeoGeomC * RC * SA * ST * SC * SC * SC * SC * SG * SC * SC * RmG * SmU * SmA * SmG * SmC	ACCGCCATCCCCGCCGUAGC	SOOR SSSSS SSSSR SSSS
WV-13910	Aeo * Sm5Ceom5CeoGeom5Ceo * RC * RA * ST * SC * SC * SC * SC * SG * SC * SC * RGeoTeoAeoGeo * Sm5Ceo	ACCGCCATCCCCGCCGTAGC	SOOR RSSSS SSSSR OOS

WV-13911	Aeo * Sm5Ceom5CeoGeom5Ceo * RC * SA * RT * SC * SC * SC * SC * SG * SC * SC * RGeoTeoAeoGeo * Sm5Ceo	ACCGCCATCCCCGCCGTAGC	S00OR SRSSS SSSSR 00OS
WV-13912	Aeo * Sm5Ceom5CeoGeom5Ceo * RC * SA * ST * RC * SC * SC * SC * SG * SC * SC * RGeoTeoAeoGeo * Sm5Ceo	ACCGCCATCCCCGCCGTAGC	S00OR SSRSS SSSSR 00OS
WV-13913	Aeo * Sm5Ceom5CeoGeom5Ceo * RC * SA * ST * SC * RC * SC * SC * SG * SC * SC * RGeoTeoAeoGeo * Sm5Ceo	ACCGCCATCCCCGCCGTAGC	S00OR SSSRS SSSSR 00OS
WV-13914	Aeo * Sm5Ceom5CeoGeom5Ceo * RC * SA * ST * SC * SC * RC * SC * SG * SC * SC * RGeoTeoAeoGeo * Sm5Ceo	ACCGCCATCCCCGCCGTAGC	S00OR SSSSR SSSSR 00OS
WV-13915	Aeo * Sm5Ceom5CeoGeom5Ceo * RC * SA * ST * SC * SC * SC * RC * SG * SC * SC * RGeoTeoAeoGeo * Sm5Ceo	ACCGCCATCCCCGCCGTAGC	S00OR SSSSS RSSSR 00OS
WV-13916	Aeo * Sm5Ceom5CeoGeom5Ceo * RC * SA * ST * SC * SC * SC * SC * RG * SC * SC * RGeoTeoAeoGeo * Sm5Ceo	ACCGCCATCCCCGCCGTAGC	S00OR SSSSS SRSSR 00OS
WV-13917	Aeo * Sm5Ceom5CeoGeom5Ceo * RC * SA * ST * SC * SC * SC * SC * SG * RC * SC * RGeoTeoAeoGeo * Sm5Ceo	ACCGCCATCCCCGCCGTAGC	S00OR SSSSS SSRSR 00OS
WV-13918	Aeo * Sm5Ceom5CeoGeom5Ceo * RC * SA * ST * SC * SC * SC * SC * SG * SC * RC * RGeoTeoAeoGeo * Sm5Ceo	ACCGCCATCCCCGCCGTAGC	S00OR SSSSS SSSRR 00OS
WV-13919	Aeo * Sm5Ceom5CeoGeom5Ceo * RC * SA * ST * SC * SC * SC * SC * SG * SC * SC * RGeoTeoAeoGeo * Sm5Ceo	ACCGCCATCCCCGCCGTAGC	S00OR SSSSS SSSSR 00OS

WV-13920	m5Ceo * RAeoAeoGeoGeo * RG * SC * SG * SC * RA * SG * SA * SC * ST * ST * Rm5Ceo * SmC * SmA * SmA * SmA	CAAGGGCGCAGACTTCCAAA	ROOR SSSRS SSSSR SSSS
WV-13921	Aeo * Rm5CeoAeoAeoGeo * RG * SG * SC * SG * SC * RA * SG * SA * SC * ST * RTeo * SmC * SmC * SmA * SmA	ACAAGGGCGCAGACTTCCAA	ROOR SSSSR SSSSR SSSS
WV-13922	m5Ceo * RAeom5CeoAeoAeo * RG * SG * SG * SC * SG * SC * RA * SG * SA * SC * RTeo * SmU * SmC * SmC * SmA	CACAAGGGCGCAGACTUCCA	ROOR SSSSS RSSSR SSSS
WV-13923	Geo * Rm5CeoAeom5CeoAeo * RA * SG * SG * SG * SC * SG * SC * RA * SG * SA * Rm5Ceo * SmU * SmU * SmC * SmC	GCACAAGGGCGCAGACUUC	ROOR SSSSS SRSSR SSSS
WV-13924	Geo * RGeom5CeoAeom5Ceo * RA * SA * SG * SG * SG * SC * SG * SC * RA * SG * RAeo * SmC * SmU * SmU * SmC	GGACAAGGGCGCAGACUUC	ROOR SSSSS SSRSR SSSS
WV-13925	m5Ceo * RAeoAeoGeoGeo * RG * SC * SG * SC * RA * SG * SA * SC * ST * ST * Rm5Ceom5CeoAeoAeo * RAeo	CAAGGGCGCAGACTTCCAAA	ROOR SSSRS SSSSR OOR
WV-13926	Aeo * Rm5CeoAeoAeoGeo * RG * SG * SC * SG * SC * RA * SG * SA * SC * ST * RTeom5Ceom5CeoAeo * RAeo	ACAAGGGCGCAGACTTCCAA	ROOR SSSSR SSSSR OOR
WV-13927	m5Ceo * RAeom5CeoAeoAeo * RG * SG * SG * SC * SG * SC * RA * SG * SA * SC * RTeoTeom5Ceom5Ceo * RAeo	CACAAGGGCGCAGACTTCCA	ROOR SSSSS RSSSR OOR
WV-13928	Geo * Rm5CeoAeom5CeoAeo * RA * SG * SG * SG * SC * SG * SC * RA * SG * SA * Rm5CeoTeoTeom5Ceo * Rm5Ceo	GCACAAGGGCGCAGACTTCC	ROOR SSSSS SRSSR OOR

WV-13929	Geo * RGeom5CeoAeom5Ceo * RA * SA * SG * SG * SG * SC * SG * SC * RA * SG * RAeom5CeoTeoTeo * Rm5Ceo	GGCACAAGGGCGCAGACTTC	ROOOR SSSSS SSRSR OOOR
WV-13930	m5Ceo * RAeo * RAeo * RGeo * RGeo * RG * SC * SG * SC * RA * SG * SA * SC * ST * ST * Rm5Ceo * Rm5Ceo * RAeo * RAeo * RAeo	CAAGGGCGCAGACTTCCAAA	RRRRR SSSRS SSSSR RRRR
WV-13931	Aeo * Rm5Ceo * RAeo * RTeo * RAeo * RG * SA * SG * SG * SA * SG * SG * RC * SC * SG * Teo * RGeo * Rm5Ceo * RAeo * RGeo	ACATAGAGGAGCCGTGCAG	RRRRR SSSSS SRSSX RRRR
WV-13932	m5Ceo * RAeo * Rm5Ceo * RAeo * RAeo * RG * SG * SG * SC * SG * SC * RA * SG * SA * SC * RTeo * RTeo * Rm5Ceo * Rm5Ceo * RAeo	CACAAGGGCGCAGACTTCCA	RRRRR SSSSS RSSSR RRRR
WV-13933	Geo * Rm5Ceo * RAeo * Rm5Ceo * RAeo * RA * SG * SG * SG * SC * SG * SC * RA * SG * SA * Rm5Ceo * RTeo * RTeo * Rm5Ceo * Rm5Ceo	GCACAAGGGCGCAGACTTCC	RRRRR SSSSS SRSSR RRRR
WV-13934	Geo * RGeo * Rm5Ceo * RAeo * Rm5Ceo * RA * SA * SG * SG * SG * SC * SG * SC * RA * SG * RAeo * Rm5Ceo * RTeo * RTeo * Rm5Ceo	GGCACAAGGGCGCAGACTTC	RRRRR SSSSS SSRSR RRRR
WV-13935	m5Ceo * RAeoAeoGeoGeo * RG * SC * SA * SC * RA * SG * SA * SC * ST * ST * Rm5Ceo * SmC * SmA * SmA * SmA	CAAGGGCACAGACTTCCAAA	ROOOR SSSRS SSSSR SSSS

WV-13936	Aeo * Rm5CeoAeoAeoGeo * RG * SG * SC * SA * SC * RA * SG * SA * SC * ST * RTeo * SmC * SmC * SmA * SmA	ACAAGGGCACAGACTTCCAA	ROOR SSSSR SSSSR SSSS
WV-13937	m5Ceo * RAeom5CeoAeoAeo * RG * SG * SG * SC * SA * SC * RA * SG * SA * SC * RTeo * SmU * SmC * SmC * SmA	CACAAGGGCACAGACTUCCA	ROOR SSSSR RSSSR SSSS
WV-13938	Geo * Rm5CeoAeom5CeoAeo * RA * SG * SG * SG * SC * SA * SC * RA * SG * SA * Rm5Ceo * SmU * SmU * SmC * SmC	GCACAAGGGCA CAGACUUC	ROOR SSSSR SRSSR SSSS
WV-13939	Geo * RGeom5CeoAeom5Ceo * RA * SA * SG * SG * SG * SC * SA * SC * RA * SG * RAeo * SmC * SmU * SmU * SmC	GGACAAGGGCA CAGACUUC	ROOR SSSSR SSRSR SSSS
WV-13940	m5Ceo * RAeoAeoGeoGeo * RG * SC * SA * SC * RA * SG * SA * SC * ST * ST * Rm5Ceom5CeoAeoAeo * RAeo	CAAGGGCACAGACTTCCAAA	ROOR SSSSR SSSSR OOR
WV-13941	Aeo * Rm5CeoAeoAeoGeo * RG * SG * SC * SA * SC * RA * SG * SA * SC * ST * RTeom5Ceom5CeoAeo * RAeo	ACAAGGGCACAGACTTCCAA	ROOR SSSSR SSSSR OOR
WV-13942	m5Ceo * RAeom5CeoAeoAeo * RG * SG * SG * SC * SA * SC * RA * SG * SA * SC * RTeoTeom5Ceom5Ceo * RAeo	CACAAGGGCACAGACTTCCA	ROOR SSSSR RSSSR OOR
WV-13943	Geo * Rm5CeoAeom5CeoAeo * RA * SG * SG * SG * SC * SA * SC * RA * SG * SA * Rm5CeoTeoTeom5Ceo * Rm5Ceo	GCACAAGGGCA CAGACTTCC	ROOR SSSSR SRSSR OOR
WV-13944	Geo * RGeom5CeoAeom5Ceo * RA * SA * SG * SG * SG * SC * SA * SC * RA * SG * RAeom5CeoTeoTeo * Rm5Ceo	GGACAAGGGCA CAGACTTCC	ROOR SSSSR SSRSR OOR

WV-13945	m5Ceo * RAeo * RAeo * RGeo * RGeo * RG * SC * SA * SC * RA * SG * SA * SC * ST * ST * Rm5Ceo * Rm5Ceo * RAeo * RAeo * RAeo	CAAGGGCACAGACTTCCAAA	RRRRR SSSRS SSSSR RRRR
WV-13946	Aeo * Rm5Ceo * RAeo * RAeo * RGeo * RG * SG * SC * SA * SC * RA * SG * SA * SC * ST * RTeo * Rm5Ceo * Rm5Ceo * RAeo * RAeo	ACAAGGGCACAGACTTCCAA	RRRRR SSSSR SSSSR RRRR
WV-13947	m5Ceo * RAeo * Rm5Ceo * RAeo * RAeo * RG * SG * SG * SC * SA * SC * RA * SG * SA * SC * RTeo * RTeo * Rm5Ceo * Rm5Ceo * RAeo	CACAAGGGCACAGACTTCCA	RRRRR SSSSS RSSSR RRRR
WV-13948	Geo * Rm5Ceo * RAeo * Rm5Ceo * RAeo * RA * SG * SG * SG * SC * SA * SC * RA * SG * SA * Rm5Ceo * RTeo * RTeo * Rm5Ceo * Rm5Ceo	GCACAAGGGCA CAGACTTCC	RRRRR SSSSS SRSSR RRRR
WV-13949	Geo * RGeo * Rm5Ceo * RAeo * Rm5Ceo * RA * SA * SG * SG * SG * SC * SA * SC * RA * SG * RAeo * Rm5Ceo * RTeo * RTeo * Rm5Ceo	GGACAAGGGCA CAGACTTC	RRRRR SSSSS SSRSR RRRR
WV-13950	Aeo * Rm5Ceo * RAeo * RAeo * RGeo * RG * SG * SC * SG * SC * RA * SG * SA * SC * ST * RTeo * Rm5Ceo * Rm5Ceo * RAeo * RAeo	ACAAGGGCGCAGACTTCCAA	RRRRR SSSSR SSSSR RRRR
WV-13951	m5Ceo * RAeom5CeoAeoAeo * RG * SG * SG * SC * SG * RC * SA * SG * SA * SC * RTeo * SmU * SmC * SmC * SmA	CACAAGGGCGCAGACTUCCA	ROOOR SSSSR SSSSR SSSS

WV-13952	m5Ceo * RAeom5CeoAeoAeo * RG * SG * SG * SC * SG * SC * SA * RG * SA * SC * RTeo * SmU * SmC * SmC * SmA	CACAAGGGCGCAGACTUCCA	ROOR SSSS SRSSR SSSS
WV-13953	m5Ceo * RAeom5CeoAeoAeo * RG * SG * SG * SC * SA * RC * SA * SG * SA * SC * RTeo * SmU * SmC * SmC * SmA	CACAAGGGCACAGACTUCCA	ROOR SSSSR SSSSR SSSS
WV-13954	m5Ceo * RAeom5CeoAeoAeo * RG * SG * SG * SC * SA * SC * SA * RG * SA * SC * RTeo * SmU * SmC * SmC * SmA	CACAAGGGCACAGACTUCCA	ROOR SSSS SRSSR SSSS
WV-13955	m5Ceo * RAeom5CeoAeoAeo * RG * SG * SG * SC * SG * RC * SA * SG * SA * SC * RTeoTeom5Ceom5Ceo * RAeo	CACAAGGGCGCAGACTTCCA	ROOR SSSSR SSSSR OOR
WV-13956	m5Ceo * RAeom5CeoAeoAeo * RG * SG * SG * SC * SG * SC * SA * RG * SA * SC * RTeoTeom5Ceom5Ceo * RAeo	CACAAGGGCGCAGACTTCCA	ROOR SSSS SRSSR OOR
WV-13957	m5Ceo * RAeom5CeoAeoAeo * RG * SG * SG * SC * SA * RC * SA * SG * SA * SC * RTeoTeom5Ceom5Ceo * RAeo	CACAAGGGCACAGACTTCCA	ROOR SSSSR SSSSR OOR
WV-13958	m5Ceo * RAeom5CeoAeoAeo * RG * SG * SG * SC * SA * SC * SA * RG * SA * SC * RTeoTeom5Ceom5Ceo * RAeo	CACAAGGGCACAGACTTCCA	ROOR SSSS SRSSR OOR
WV-13959	m5Ceo * RAeo * Rm5Ceo * RAeo * RAeo * RG * SG * SG * SC * SG * RC * SA * SG * SA * SC * RTeo * RTeo * Rm5Ceo * Rm5Ceo * RAeo	CACAAGGGCGCAGACTTCCA	RRRR SSSSR SSSSR RRRR

WV-13960	m5Ceo * RAeo * Rm5Ceo * RAeo * RAeo * RG * SG * SG * SC * SG * SC * SA * RG * SA * SC * RTeo * RTeo * Rm5Ceo * Rm5Ceo * RAeo	CACAAGGGCGCAGACTTCCA	RRRRR SSSSS SRSSR RRRR
WV-13961	m5Ceo * RAeo * Rm5Ceo * RAeo * RAeo * RG * SG * SG * SC * SA * RC * SA * SG * SA * SC * RTeo * RTeo * Rm5Ceo * Rm5Ceo * RAeo	CACAAGGGCACAGACTTCCA	RRRRR SSSSR SSSSR RRRR
WV-13962	m5Ceo * RAeo * Rm5Ceo * RAeo * RAeo * RG * SG * SG * SC * SA * SC * SA * RG * SA * SC * RTeo * RTeo * Rm5Ceo * Rm5Ceo * RAeo	CACAAGGGCACAGACTTCCA	RRRRR SSSSS SRSSR RRRR
WV-14059	Aeo * RTeo * Rm5Ceo * RTeo * RGeo * RT * SA * RG * SC * SA * SG * SC * SA * SG * SC * RTeo * RTeo * Rm5Ceo * RTeo * Rm5Ceo	ATCTGTAGCAGCAGCTTCT	RRRRR SRSSS SSSSR RRRR
WV-14060	Geo * RAeo * RTeo * Rm5Ceo * RTeo * RG * ST * SA * RG * SC * SA * SG * SC * SA * SG * Rm5Ceo * RTeo * RTeo * Rm5Ceo * RTeo	GATCTGTAGCAGCAGCTTCT	RRRRR SSRSS SSSSR RRRR
WV-14061	Teo * RGeo * RAeo * RTeo * Rm5Ceo * RT * SG * ST * SA * RG * SC * SA * SG * SC * SA * RGeo * Rm5Ceo * RTeo * RTeo * Rm5Ceo	TGATCTGTAGCAGCAGCTTC	RRRRR SSSRS SSSSR RRRR
WV-14062	Teo * RTeo * RGeo * RAeo * RTeo * RC * ST * SG * ST * SA * RG * SC * SA * SG * SC * RAeo * RGeo * Rm5Ceo * RTeo * RTeo	TTGATCTGTAGCAGCAGCTT	RRRRR SSSSR SSSSR RRRR

WV-14063	Geo * RTeo * RTeo * RGeo * RAeo * RT * SC * ST * SG * ST * SA * RG * SC * SA * SG * Rm5Ceo * RAeo * RGeo * Rm5Ceo * RTeo	GTTGATCTGTAGCAGCAGCT	RRRRR SSSSS RSSSR RRRR
WV-14064	Geo * RGeo * RTeo * RTeo * RGeo * RA * ST * SC * ST * SG * ST * SA * RG * SC * SA * RGeo * Rm5Ceo * RAeo * RGeo * Rm5Ceo	GGTTGATCTGTAGCAGCAGC	RRRRR SSSSS SRSSR RRRR
WV-14065	Geo * RGeo * RGeo * RTeo * RTeo * RG * SA * ST * SC * ST * SG * ST * SA * RG * SC * RAeo * RGeo * Rm5Ceo * RAeo * RGeo	GGTTGATCTGTAGCAGCAG	RRRRR SSSSS SRSSR RRRR
WV-14066	Aeo * RTeom5CeoTeoGeo * RT * SA * RG * SC * SA * SG * SC * SA * SG * SC * RTeo * RTeom5CeoTeom5Ceo	ATCTGTAGCAGCAGCTTCTC	ROOOR SRSSS SSSSR ROOO
WV-14067	Geo * RAeoTeom5CeoTeo * RG * ST * SA * RG * SC * SA * SG * SC * SA * SG * Rm5CeoTeoTeom5Ceo * RTeo	GATCTGTAGCAGCAGCTTCT	ROOOR SSRSS SSSSR OOR
WV-14068	Teo * RGeoAeoTeom5Ceo * RT * SG * ST * SA * RG * SC * SA * SG * SC * SA * RGeom5CeoTeoTeo * Rm5Ceo	TGATCTGTAGCAGCAGCTTC	ROOOR SSSRS SSSSR OOR
WV-14069	Teo * RTeoGeoAeoTeo * RC * ST * SG * ST * SA * RG * SC * SA * SG * SC * RAeoGeom5CeoTeo * RTeo	TTGATCTGTAGCAGCAGCTT	ROOOR SSSSR SSSSR OOR
WV-14070	Geo * RTeoTeoGeoAeo * RT * SC * ST * SG * ST * SA * RG * SC * SA * SG * Rm5CeoAeoGeom5Ceo * RTeo	GTTGATCTGTAGCAGCAGCT	ROOOR SSSSS RSSSR OOR

WV-14071	Geo * RGeoTeoTeoGeo * RA * ST * SC * ST * SG * ST * SA * RG * SC * SA * RGeom5CeoAeoGeo * Rm5Ceo	GGTTGATCTGTAGCAGCAGC	ROOR SSSS SRSSR OOR
WV-14072	Geo * RGeoGeoTeoTeo * RG * SA * ST * SC * ST * SG * ST * SA * RG * SC * RAeoGeom5CeoAeo * RGeo	GGTTGATCTGTAGCAGCAGC	ROOR SSSS SSRSR OOR
WV-14073	Aeo * RTeom5CeoTeoGeo * RT * SA * RG * SC * SA * SG * SC * SA * SG * SC * RmU * SmU * SmC * SmU * SmC	ATCTGTAGCAGCAGCUUCUC	ROOR SRSS SSSSR SSSS
WV-14074	Geo * RAeoTeom5CeoTeo * RG * ST * SA * RG * SC * SA * SG * SC * SA * SG * RmC * SmU * SmU * SmC * SmU	GATCTGTAGCAGCAGCUUCU	ROOR SSRSS SSSSR SSSS
WV-14075	Teo * RGeoAeoTeom5Ceo * RT * SG * ST * SA * RG * SC * SA * SG * SC * SA * RmG * SmC * SmU * SmU * SmC	TGATCTGTAGCAGCAGCUUC	ROOR SSSRS SSSSR SSSS
WV-14076	Teo * RTeoGeoAeoTeo * RC * ST * SG * ST * SA * RG * SC * SA * SG * SC * RmA * SmG * SmC * SmU * SmU	TTGATCTGTAGCAGCAGCUU	ROOR SSSSR SSSSR SSSS
WV-14077	Geo * RTeoTeoGeoAeo * RT * SC * ST * SG * ST * SA * RG * SC * SA * SG * RmC * SmA * SmG * SmC * SmU	GTTGATCTGTAGCAGCAGCU	ROOR SSSS RSSSR SSSS
WV-14078	Geo * RGeoTeoTeoGeo * RA * ST * SC * ST * SG * ST * SA * RG * SC * SA * RmG * SmC * SmA * SmG * SmC	GGTTGATCTGTAGCAGCAGC	ROOR SSSS SRSSR SSSS
WV-14079	Geo * RGeoGeoTeoTeo * RG * SA * ST * SC * ST * SG * ST * SA * RG * SC * RmA * SmG * SmC * SmA * SmG	GGTTGATCTGTAGCAGCAGC	ROOR SSSS SSRSR SSSS

WV-14080	Aeo * RTeom5CeoTeoGeo * RT * SA * RG * SC * SA * SG * SC * SA * SG * SC * RTeo * SmU * SmC * SmU * SmC	ATCTGTAGCAGCAGCTUCUC	ROOR SRSS SSSSR SSSS
WV-14081	Geo * RAeoTeom5CeoTeo * RG * ST * SA * RG * SC * SA * SG * SC * SA * SG * Rm5Ceo * SmU * SmU * SmC * SmU	GATCTGTAGCAGCAGCUUC	ROOR SSRSS SSSSR SSSS
WV-14082	Teo * RGeoAeoTeom5Ceo * RT * SG * ST * SA * RG * SC * SA * SG * SC * SA * RGeo * SmC * SmU * SmU * SmC	TGATCTGTAGCAGCAGCUUC	ROOR SSSRS SSSSR SSSS
WV-14083	Teo * RTeoGeoAeoTeo * RC * ST * SG * ST * SA * RG * SC * SA * SG * SC * RAeo * SmG * SmC * SmU * SmU	TTGATCTGTAGCAGCAGCUU	ROOR SSSSR SSSSR SSSS
WV-14084	Geo * RTeoTeoGeoAeo * RT * SC * ST * SG * ST * SA * RG * SC * SA * SG * Rm5Ceo * SmA * SmG * SmC * SmU	GTTGATCTGTAGCAGCAGCU	ROOR SSSSS RSSSR SSSS
WV-14085	Geo * RGeoTeoTeoGeo * RA * ST * SC * ST * SG * ST * SA * RG * SC * SA * RGeo * SmC * SmA * SmG * SmC	GGTTGATCTGTAGCAGCAGC	ROOR SSSSS SRSSR SSSS
WV-14086	Geo * RGeoGeoTeoTeo * RG * SA * ST * SC * ST * SG * ST * SA * RG * SC * RAeo * SmG * SmC * SmA * SmG	GGTTGATCTGTAGCAGCAG	ROOR SSSSS SSRSR SSSS
WV-14092	Geo * RTeo * RTeo * RGeo * RAeo * RT * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * Rm5Ceo * RAeo * RGeo * Rm5Ceo * RTeo	GTTGATCTGTAGCAGCAGCT	RRRR SSSSR SSSSR RRRR

WV-14093	Geo * RTeo * RTeo * RGeo * RAeo * RT * SC * ST * SG * ST * SA * SG * RC * SA * SG * Rm5Ceo * RAeo * RGeo * Rm5Ceo * RTeo	GTTGATCTGTAGCAGCAGCT	RRRRR SSSSS SRSSR RRRR
WV-14094	Geo * RTeoTeoGeoAeo * RT * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * Rm5CeoAeoGeom5Ceo * RTeo	GTTGATCTGTAGCAGCAGCT	ROOOR SSSSR SSSSR OOOR
WV-14095	Geo * RTeoTeoGeoAeo * RT * SC * ST * SG * ST * SA * SG * RC * SA * SG * Rm5CeoAeoGeom5Ceo * RTeo	GTTGATCTGTAGCAGCAGCT	ROOOR SSSSS SRSSR OOOR
WV-14096	Geo * RTeoTeoGeoAeo * RT * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * Rm5Ceo * SmA * SmG * SmC * SmU	GTTGATCTGTAGCAGCAGCU	ROOOR SSSSR SSSSR SSSS
WV-14097	Geo * RTeoTeoGeoAeo * RT * SC * ST * SG * ST * SA * SG * RC * SA * SG * Rm5Ceo * SmA * SmG * SmC * SmU	GTTGATCTGTAGCAGCAGCU	ROOOR SSSSS SRSSR SSSS
WV-14098	mG * SmU * SmU * SmG * SAeo * RT * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * Rm5CeoAeoGeom5Ceo * STeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SSSSR SSSSR SSSSR OOOS
WV-14099	mG * SmU * SmU * SmG * SAeo * RT * SC * ST * SG * ST * SA * SG * RC * SA * SG * Rm5CeoAeoGeom5Ceo * STeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SSSSR SSSSS SRSSR OOOS
WV-14100	mG * SmU * SmU * SmG * SAeo * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * Rm5CeoAeoGeom5Ceo * STeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SSSSS SSSSR SSSSR OOOS

WV-14101	mG * SmU * SmU * SmG * SAeo * ST * SC * ST * SG * ST * SA * SG * RC * SA * SG * Rm5CeoAeoGeom5Ceo * STeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SSSSS SSSSS SRSSR OOOS
WV-14133	mG * RmGmCmAmC * SA * SA * SG * SG * SG * SC * SA * SC * RA * SG * SmAmCmUmU * SmC	GGCACAAGGGCA CAGACUUC	ROOOS SSSSS SSRSS OOOS
WV-14134	mG * SmGmCmAmC * RA * SA * SG * SG * SG * SC * SA * SC * RA * SG * SmAmCmUmU * SmC	GGCACAAGGGCA CAGACUUC	SOOOR SSSSS SSRSS OOOS
WV-14135	mG * SmGmCmAmC * SA * SA * SG * SG * SG * SC * SA * SC * RA * SG * SmAmCmUmU * RmC	GGCACAAGGGCA CAGACUUC	SOOOS SSSSS SSRSS OOOR
WV-14136	mG * RmGmCmAmC * RA * SA * SG * SG * SG * SC * SA * SC * RA * SG * SmAmCmUmU * RmC	GGCACAAGGGCA CAGACUUC	ROOOR SSSSS SSRSS OOOR
WV-14137	mG * RmUmGmCmA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	GUGCACACAGTAGATGAGGG	ROOOS SSSSS SSRSS OOOS
WV-14138	mG * SmUmGmCmA * RC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	GUGCACACAGTAGATGAGGG	SOOOR SSSSS SSRSS OOOS
WV-14139	mG * SmUmGmCmA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * RmG	GUGCACACAGTAGATGAGGG	SOOOS SSSSS SSRSS OOOR
WV-14140	mG * RmUmGmCmA * RC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * RmG	GUGCACACAGTAGATGAGGG	ROOOR SSSSS SSRSS OOOR
WV-14213	Teo * m5Ceo * m5Ceo * Teo * m5Ceo * C * C * T * T * C * C * C * T * A * T * Geo * Teo * AeO * m5Ceo * Geo	TCCTCCCTTCCCTATGTACG	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-14712	rG rA rG rA rA rG rC rU rG rC rU rG rC rU rA rC rA rG rA rU rC rA rA rC rC rC rC rG rA	GAGAAGCUGCUGCUACAGAU CAACCCCGA	OOOOO OOOOO OOOOO OOOOO OOOOO OOO

WV-14713	rG rA rG rA rA rG rC rU rG rC rU rG rC rU rG rC rA rG rA rU rC rA rA rC rC rC rC rG rA	GAGAAGCUGCUGCUGCAGAU CAACCCCGA	0000 0000 0000 0000 0000 000
WV-14759	Aeo * RTeom5CeoTeoGeo * RT * SA * RG * SC * SA * SG * SC * SA * SG * SC * RTeoTeom5CeoTeo * Rm5Ceo	ATCTGTAGCAGCAGCTTCTC	ROOR SRSS SSSR OOR
WV-14914	mG * SmU * SmU * SmG * SmA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * Rm5Ceon001Aeon001Geon001m5C eo * STeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SSSS SSSR SSSR nXnXnXS
WV-14915	mG * SmUn001mUn001mGn001mA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * Rm5CeoAeoGeom5Ceo * STeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SnXnXnXS SSSR SSSR OOS
WV-15077	mG * SmU * SmU * SmG * SmA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * RC * SA * SG * Rm5CeoAeoGeom5Ceo * STeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SSSS SSSR SRSS OOS
WV-15078	mG * mU * mU * mG * mA * T * C * T * G * T * A * G * C * A * G * m5CeoAeoGeom5Ceo * Teo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	XXXXX XXXXX XXXXX OOOX
WV-15079	mG * SmUn001mUn001mGn001mA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * RC * SA * SG * Rm5CeoAeoGeom5Ceo * STeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SnXnXnXS SSSR SRSS OOS
WV-15080	mG * SmU * SmU * SmG * SmA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * RC * SA * SG * Rm5Ceon001Aeon001Geon001m5Ceo * STeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SSSS SSSR SRSS nXnXnXS

WV-15133	mG * Sm5CeoAeom5CeomA * RC * SA * SG * ST * SA * SG * SA * ST * SG * SA * SmG * SmG * SmG * SmA * SmG	GCACACAGTAGATGAGGGAG	SOOOR SSSSS SSSSS SSSS
WV-15134	mG * Sm5CeoAeom5CeomA * SC * RA * SG * ST * SA * SG * SA * ST * SG * SA * SmG * SmG * SmG * SmA * SmG	GCACACAGTAGATGAGGGAG	SOOOS RSSSS SSSSS SSSS
WV-15135	mG * Sm5CeoAeom5CeomA * SC * SA * RG * ST * SA * SG * SA * ST * SG * SA * SmG * SmG * SmG * SmA * SmG	GCACACAGTAGATGAGGGAG	SOOOS SRSSS SSSSS SSSS
WV-15136	mG * Sm5CeoAeom5CeomA * SC * SA * SG * RT * SA * SG * SA * ST * SG * SA * SmG * SmG * SmG * SmA * SmG	GCACACAGTAGATGAGGGAG	SOOOS SSRSS SSSSS SSSS
WV-15137	mG * Sm5CeoAeom5CeomA * SC * SA * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SA * SmG * SmG * SmG * SmA * SmG	GCACACAGTAGATGAGGGAG	SOOOS SSSRS SSSSS SSSS
WV-15138	mG * Sm5CeoAeom5CeomA * SC * SA * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SA * SmG * SmG * SmG * SmA * SmG	GCACACAGTAGATGAGGGAG	SOOOS SSSSR SSSSS SSSS
WV-15139	mG * Sm5CeoAeom5CeomA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * SA * RT * SG * SA * SmG * SmG * SmG * SmA * SmG	GCACACAGTAGATGAGGGAG	SOOOS SSSSS SRSSS SSSS
WV-15140	mG * Sm5CeoAeom5CeomA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * SA * ST * RG * SA * SmG * SmG * SmG * SmA * SmG	GCACACAGTAGATGAGGGAG	SOOOS SSSSS SSRSS SSSS
WV-15141	mG * Sm5CeoAeom5CeomA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * SA * ST * SG * RA * SmG * SmG * SmG * SmA * SmG	GCACACAGTAGATGAGGGAG	SOOOS SSSSS SSSRS SSSS

WV-15142	mG * Sm5CeoAeom5CeomA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * SA * ST * SG * SA * RmG * SmG * SmG * SmA * SmG	GCACACAGTAGATGAGGGAG	SOOOS SSSSS SSSSR SSSS
WV-15213	m5Ceo * AeoteoAeoteo * C * C * C * C * T * C * C * T * C * T * mG * mC * mC * mA * mG	CATATCCCCTCCTCTGCCAG	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-15564	rG rC rC rU rU rU rG rG rA rA rG rU rC rU rG rU rG rC rC rC rU rU rG rU rG rC rC rC rU rG rC	GCCUUUGGAAGUCUGGCC UUGUGCCUGC	OOOOO OOOOO OOOOO OOOOO OOOOO OOOOO
WV-15630	m5Ceo * RAeon001m5Ceon001Aeon001Aeo * RG * SG * SG * SC * RG * SC * SA * SG * SA * SC * RTeo * RTeo * Rm5Ceo * Rm5Ceo * RAeo	CACAAGGGCGCAGACTTCCA	RnXnXnXR SSSRS SSSSR RRRR
WV-15631	m5Ceo * RAeon001m5Ceon001Aeon001Aeo * RG * SG * SG * SC * SG * RC * SA * SG * SA * SC * RTeo * RTeo * Rm5Ceo * Rm5Ceo * RAeo	CACAAGGGCGCAGACTTCCA	RnXnXnXR SSSSR SSSSR RRRR
WV-15632	m5Ceo * RAeon001m5Ceon001Aeon001Aeo * RG * SG * SG * SC * SG * SC * RA * SG * SA * SC * RTeo * RTeo * Rm5Ceo * Rm5Ceo * RAeo	CACAAGGGCGCAGACTTCCA	RnXnXnXR SSSSS RSSSR RRRR
WV-15633	m5Ceo * RAeon001m5Ceon001Aeon001Aeo * RG * SG * SG * SC * SG * SC * SA * RG * SA * SC * RTeo * RTeo * Rm5Ceo * Rm5Ceo * RAeo	CACAAGGGCGCAGACTTCCA	RnXnXnXR SSSSS SRSSR RRRR
WV-15634	m5Ceo * RAeon001m5Ceon001Aeon001Aeo * RG * SG * SG * SC * RA * SC * SA * SG * SA * SC * RTeo * RTeo * Rm5Ceo * Rm5Ceo * RAeo	CACAAGGGCACAGACTTCCA	RnXnXnXR SSSRS SSSSR RRRR

WV-15635	m5Ceo * RAeon001m5Ceon001Aeon001Aeo * RG * SG * SG * SC * SA * RC * SA * SG * SA * SC * RTeo * RTeo * Rm5Ceo * Rm5Ceo * RAeo	CACAAGGGCACAGACTTCCA	RnXnXnXR SSSSR SSSSR RRRR
WV-15636	m5Ceo * RAeon001m5Ceon001Aeon001Aeo * RG * SG * SG * SC * SA * SC * RA * SG * SA * SC * RTeo * RTeo * Rm5Ceo * Rm5Ceo * RAeo	CACAAGGGCACAGACTTCCA	RnXnXnXR SSSSS RSSSR RRRR
WV-15637	m5Ceo * RAeon001m5Ceon001Aeon001Aeo * RG * SG * SG * SC * SA * SC * SA * RG * SA * SC * RTeo * RTeo * Rm5Ceo * Rm5Ceo * RAeo	CACAAGGGCACAGACTTCCA	RnXnXnXR SSSSS SRSSR RRRR
WV-15638	m5Ceo * RAeon001m5Ceon001Aeon001Aeo * RG * SG * SG * SC * RG * SC * SA * SG * SA * SC * SmU * SmU * SmC * SmC * SmA	CACAAGGGCGCAGACUUCCA	RnXnXnXR SSSRS SSSSS SSSS
WV-15639	m5Ceo * RAeon001m5Ceon001Aeon001Aeo * RG * SG * SG * SC * SG * RC * SA * SG * SA * SC * SmU * SmU * SmC * SmC * SmA	CACAAGGGCGCAGACUUCCA	RnXnXnXR SSSSR SSSSS SSSS
WV-15640	m5Ceo * RAeon001m5Ceon001Aeon001Aeo * RG * SG * SG * SC * SG * SC * RA * SG * SA * SC * SmU * SmU * SmC * SmC * SmA	CACAAGGGCGCAGACUUCCA	RnXnXnXR SSSSS RSSSS SSSS
WV-15641	m5Ceo * RAeon001m5Ceon001Aeon001Aeo * RG * SG * SG * SC * SG * SC * SA * RG * SA * SC * SmU * SmU * SmC * SmC * SmA	CACAAGGGCGCAGACUUCCA	RnXnXnXR SSSSS SRSSS SSSS

WV-15642	m5Ceo * RAeon001m5Ceon001Aeon001Aeo * RG * SG * SG * SC * RA * SC * SA * SG * SA * SC * SmU * SmU * SmC * SmC * SmA	CACAAGGGCACAGACUUCCA	RnXnXnXR SSSRS SSSSS SSSS
WV-15643	m5Ceo * RAeon001m5Ceon001Aeon001Aeo * RG * SG * SG * SC * SA * RC * SA * SG * SA * SC * SmU * SmU * SmC * SmC * SmA	CACAAGGGCACAGACUUCCA	RnXnXnXR SSSSR SSSSS SSSS
WV-15644	m5Ceo * RAeon001m5Ceon001Aeon001Aeo * RG * SG * SG * SC * SA * SC * RA * SG * SA * SC * SmU * SmU * SmC * SmC * SmA	CACAAGGGCACAGACUUCCA	RnXnXnXR SSSSS RSSSS SSSS
WV-15645	m5Ceo * RAeon001m5Ceon001Aeon001Aeo * RG * SG * SG * SC * SA * SC * SA * RG * SA * SC * SmU * SmU * SmC * SmC * SmA	CACAAGGGCACAGACUUCCA	RnXnXnXR SSSSS SRSSS SSSS
WV-16213	PSmC * RG * RC * RC * RA	CGCCA	RRRR
WV-16214	mG * SmU * SmU * SmG * SmA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * Sm5Ceon001SAeon001SGeon001Sm5Ceo * STeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SSSSS SSSSR SSSSS nSnSnSS
WV-16215	mG * SmU * SmU * SmG * SmA * ST * SC * ST * SG * RT * SA * SG * SC * SA * SG * Sm5Ceon001SAeon001SGeon001Sm5Ceo * STeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SSSSS SSSRS SSSSS nSnSnSS

WV-16216	mG * SmU * SmU * SmG * SmA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * RC * SA * SG * Sm5Ceon001SAeon001SGeon001Sm5Ceo * STeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SSSSS SSSSR SRSSS nSnSnSS
WV-16217	mG * SmU * SmU * SmG * SmA * ST * SC * ST * SG * RT * SA * SG * SC * SA * SG * Sm5CeoAeoGeom5Ceo * STeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SSSSS SSSRS SSSSS OOS
WV-16218	mG * SmU * SmU * SmG * SmA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * Sm5CeoAeoGeom5Ceo * STeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SSSSS SSSSR SSSSS OOS
WV-17213	mC * mC * mU * mU * mC * T * T * C * A * T * T * C * T * T * G * m5Ceom5Ceom5CeoAeo * Aeo	CCUUCTTCATTCTTGCCCAA	XXXXX XXXX XXXXX OOX
WV-17776	mG * SmUn001mUn001mGn001mA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * Rm5Ceon001Aeon001Geon001m5Ceo * STeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SnXnXnXS SSSSR SSSSR nXnXnXS
WV-17777	mG * SmU * SmUn001mG * SmA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * Rm5CeoAeoGeom5Ceo * STeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SSnXSS SSSSR SSSSR OOS
WV-17778	mG * SmU * SmU * SmG * SmA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * Rm5CeoAeon001Geom5Ceo * STeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SSSSS SSSSR SSSSR OnXOS
WV-17779	mG * SmU * SmUn001mG * SmA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * Rm5CeoAeon001Geom5Ceo * STeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SSnXSS SSSSR SSSSR OnXOS

WV-17780	mG * SmUn001mU * SmGn001mA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * Rm5CeoAeoGeom5Ceo * STeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SnXSnXS SSSSR SSSSR OOOS
WV-17781	mG * SmU * SmU * SmG * SmA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * Rm5Ceon001AeoGeon001m5Ceo * STEo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SSSSS SSSSR SSSSR nXOnXS
WV-17782	mG * SmUn001mU * SmGn001mA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * Rm5Ceon001AeoGeon001m5Ceo * STEo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SnXSnXS SSSSR SSSSR nXOnXS
WV-17783	Geo * RTeon001Teon001Geon001Aeo * RT * SC * ST * SG * ST * SA * RG * SC * SA * SG * Rm5Ceo * SmA * SmG * SmC * SmU	GTTGATCTGTAGCAGCAGCU	RnXnXnXR SSSSS RSSSR SSSS
WV-17784	Geo * RTeoTeoGeoAeo * RT * SC * ST * SG * ST * SA * RG * SC * SA * SG * Rm5Ceon001mAn001mGn001mC * SmU	GTTGATCTGTAGCAGCAGCU	ROOOR SSSSS RSSSR nXnXnXS
WV-17785	Geo * RTeon001Teon001Geon001Aeo * RT * SC * ST * SG * ST * SA * RG * SC * SA * SG * Rm5Ceon001mAn001mGn001mC * SmU	GTTGATCTGTAGCAGCAGCU	RnXnXnXR SSSSS RSSSR nXnXnXS
WV-17786	Geo * RTeoTeon001GeoAeo * RT * SC * ST * SG * ST * SA * RG * SC * SA * SG * Rm5Ceo * SmA * SmG * SmC * SmU	GTTGATCTGTAGCAGCAGCU	ROnXOR SSSSS RSSSR SSSS
WV-17787	Geo * RTeoTeoGeoAeo * RT * SC * ST * SG * ST * SA * RG * SC * SA * SG * Rm5Ceo * SmAn001mG * SmC * SmU	GTTGATCTGTAGCAGCAGCU	ROOOR SSSSS RSSSR SnXSS
WV-17788	Geo * RTeoTeon001GeoAeo * RT * SC * ST * SG * ST * SA * RG * SC * SA * SG * Rm5Ceo * SmAn001mG * SmC * SmU	GTTGATCTGTAGCAGCAGCU	ROnXOR SSSSS RSSSR SnXSS

WV-17789	Geo * RTeon001TeoGeon001Aeo * RT * SC * ST * SG * ST * SA * RG * SC * SA * SG * Rm5Ceo * SmA * SmG * SmC * SmU	GTTGATCTGTAGCAGCAGCU	RnXOnXR SSSSS RSSSR SSSS
WV-17790	Geo * RTeoTeoGeoAeo * RT * SC * ST * SG * ST * SA * RG * SC * SA * SG * Rm5Ceon001mA * SmGn001mC * SmU	GTTGATCTGTAGCAGCAGCU	ROOOR SSSSS RSSSR nXSnXS
WV-17791	Geo * RTeon001TeoGeon001Aeo * RT * SC * ST * SG * ST * SA * RG * SC * SA * SG * Rm5Ceon001mA * SmGn001mC * SmU	GTTGATCTGTAGCAGCAGCU	RnXOnXR SSSSS RSSSR nXSnXS
WV-17792	Geo * RTeon001Teon001Geon001Aeo * RT * SC * ST * SG * ST * SA * RG * SC * SA * SG * SmC * SmA * SmG * SmC * SmU	GTTGATCTGTAGCAGCAGCU	RnXnXnXR SSSSS RSSSS SSSS
WV-17793	Geo * RTeoTeoGeoAeo * RT * SC * ST * SG * ST * SA * RG * SC * SA * SG * SmCn001mAn001mGn001mC * SmU	GTTGATCTGTAGCAGCAGCU	ROOOR SSSSS RSSSS nXnXnXS
WV-17794	Geo * RTeon001Teon001Geon001Aeo * RT * SC * ST * SG * ST * SA * RG * SC * SA * SG * SmCn001mAn001mGn001mC * SmU	GTTGATCTGTAGCAGCAGCU	RnXnXnXR SSSSS RSSSS nXnXnXS
WV-17795	Geo * RTeoTeon001GeoAeo * RT * SC * ST * SG * ST * SA * RG * SC * SA * SG * SmC * SmA * SmG * SmC * SmU	GTTGATCTGTAGCAGCAGCU	ROnXOR SSSSS RSSSS SSSS
WV-17796	Geo * RTeoTeoGeoAeo * RT * SC * ST * SG * ST * SA * RG * SC * SA * SG * SmC * SmAn001mG * SmC * SmU	GTTGATCTGTAGCAGCAGCU	ROOOR SSSSS RSSSS SnXSS
WV-17797	Geo * RTeoTeon001GeoAeo * RT * SC * ST * SG * ST * SA * RG * SC * SA * SG * SmC * SmAn001mG * SmC * SmU	GTTGATCTGTAGCAGCAGCU	ROnXOR SSSSS RSSSS SnXSS
WV-17798	Geo * RTeon001TeoGeon001Aeo * RT * SC * ST * SG * ST * SA * RG * SC * SA * SG * SmC * SmA * SmG * SmC * SmU	GTTGATCTGTAGCAGCAGCU	RnXOnXR SSSSS RSSSS SSSS

WV-17799	Geo * RTeoTeoGeoAeo * RT * SC * ST * SG * ST * SA * RG * SC * SA * SG * SmCn001mA * SmGn001mC * SmU	GTTGATCTGTAGCAGCAGCU	ROOR SSSS RSSS nXSnXS
WV-17800	Geo * RTeon001TeoGeon001Aeo * RT * SC * ST * SG * ST * SA * RG * SC * SA * SG * SmCn001mA * SmGn001mC * SmU	GTTGATCTGTAGCAGCAGCU	RnXOnXR SSSS RSSS nXSnXS
WV-17886	mC * SAeon001Aeon001Geon001mG * SG * C * G * C * A * G * A * C * T * T * SmC * SmC * SmA * SmA * SmA	CAAGGGCGCAGACTTCCAAA	SnXnXnXS XXXXX XXXXS SSSS
WV-17887	mC * SAeon001m5Ceon001Aeon001mA * SG * G * G * C * G * C * A * G * A * C * SmU * SmU * SmC * SmC * SmA	CACAAGGGCGCAGACUCCA	SnXnXnXS XXXXX XXXXS SSSS
WV-17888	mG * SGeon001m5Ceon001Aeon001mC * SA * A * G * G * G * C * G * C * A * G * SmA * SmC * SmU * SmU * SmC	GGCACAAGGGCGCAGACUUC	SnXnXnXS XXXXX XXXXS SSSS
WV-17889	mC * SAeon001Aeon001Geon001Geo * RG * C * G * C * A * G * A * C * T * T * SmC * SmC * SmA * SmA * SmA	CAAGGGCGCAGACTTCCAAA	SnXnXnXR XXXXX XXXXS SSSS
WV-17890	mC * SAeon001m5Ceon001Aeon001Aeo * RG * G * G * C * G * C * A * G * A * C * SmU * SmU * SmC * SmC * SmA	CACAAGGGCGCAGACUCCA	SnXnXnXR XXXXX XXXXS SSSS
WV-17891	mG * SGeon001m5Ceon001Aeon001m5Ceo * RA * A * G * G * G * C * G * C * A * G * SmA * SmC * SmU * SmU * SmC	GGCACAAGGGCGCAGACUUC	SnXnXnXR XXXXX XXXXS SSSS
WV-17892	m5Ceo * RAeon001Aeon001Geon001Geo * RG * C * G * C * A * G * A * C * T * T * SmC * SmC * SmA * SmA * SmA	CAAGGGCGCAGACTTCCAAA	RnXnXnXR XXXXX XXXXS SSSS

WV-17893	m5Ceo * RAeon001m5Ceon001Aeon001Aeo * RG * G * G * C * G * C * A * G * A * C * SmU * SmU * SmC * SmC * SmA	CACAAGGGCGCAGACUCCA	RnXnXnXR XXXXX XXXXS SSSS
WV-17894	Geo * RGeon001m5Ceon001Aeon001m5Ceo * RA * A * G * G * G * C * G * C * A * G * SmA * SmC * SmU * SmU * SmC	GGCACAAGGGCGCAGACUUC	RnXnXnXR XXXXX XXXXS SSSS
WV-17895	mC * SAeon001Aeon001Geon001mG * SG * Sm5C * RA * SC * SA * SG * SA * SC * ST * ST * SmC * SmC * SmA * SmA * SmA	CAAGGGCACAGACTTCCAAA	SnXnXnXS SRSSS SSSSS SSSS
WV-17896	mC * SAeon001Aeon001Geon001mG * SG * Sm5C * SA * RC * SA * SG * SA * SC * ST * ST * SmC * SmC * SmA * SmA * SmA	CAAGGGCACAGACTTCCAAA	SnXnXnXS SSRSS SSSSS SSSS
WV-17897	mC * SAeon001Aeon001Geon001mG * SG * Sm5C * SA * SC * RA * SG * SA * SC * ST * ST * SmC * SmC * SmA * SmA * SmA	CAAGGGCACAGACTTCCAAA	SnXnXnXS SSSRS SSSSS SSSS
WV-17898	mC * SAeon001Aeon001Geon001mG * SG * Sm5C * SA * SC * SA * RG * SA * SC * ST * ST * SmC * SmC * SmA * SmA * SmA	CAAGGGCACAGACTTCCAAA	SnXnXnXS SSSSR SSSSS SSSS
WV-17899	mA * Sm5Ceon001Aeon001Aeon001mG * SG * SG * Rm5C * SA * SC * SA * SG * SA * SC * ST * SmU * SmC * SmC * SmA * SmA	ACAAGGGCACAGACTUCCAA	SnXnXnXS SRSSS SSSSS SSSS
WV-17900	mA * Sm5Ceon001Aeon001Aeon001mG * SG * SG * Sm5C * RA * SC * SA * SG * SA * SC * ST * SmU * SmC * SmC * SmA * SmA	ACAAGGGCACAGACTUCCAA	SnXnXnXS SSRSS SSSSS SSSS

WV-17901	mA * Sm5Ceon001Aeon001Aeon001mG * SG * SG * Sm5C * SA * RC * SA * SG * SA * SC * ST * SmU * SmC * SmC * SmA * SmA	ACAAGGGCACAGACTUCCAA	SnXnXnXS SSSRS SSSSS SSSS
WV-17902	mA * Sm5Ceon001Aeon001Aeon001mG * SG * SG * Sm5C * SA * SC * RA * SG * SA * SC * ST * SmU * SmC * SmC * SmA * SmA	ACAAGGGCACAGACTUCCAA	SnXnXnXS SSSSR SSSSS SSSS
WV-17903	mA * Sm5Ceon001Aeon001Aeon001mG * SG * SG * Sm5C * SA * SC * SA * RG * SA * SC * ST * SmU * SmC * SmC * SmA * SmA	ACAAGGGCACAGACTUCCAA	SnXnXnXS SSSSS RSSSS SSSS
WV-17904	mC * SAeon001m5Ceon001Aeon001mA * SG * SG * RG * Sm5C * SA * SC * SA * SG * SA * SC * SmU * SmU * SmC * SmC * SmA	CACAAGGGCACAGACUCCA	SnXnXnXS SRSSS SSSSS SSSS
WV-17905	mC * SAeon001m5Ceon001Aeon001mA * SG * SG * SG * Rm5C * SA * SC * SA * SG * SA * SC * SmU * SmU * SmC * SmC * SmA	CACAAGGGCACAGACUCCA	SnXnXnXS SSRSS SSSSS SSSS
WV-17906	mC * SAeon001m5Ceon001Aeon001mA * SG * SG * SG * Sm5C * RA * SC * SA * SG * SA * SC * SmU * SmU * SmC * SmC * SmA	CACAAGGGCACAGACUCCA	SnXnXnXS SSSRS SSSSS SSSS
WV-17907	mC * SAeon001m5Ceon001Aeon001mA * SG * SG * SG * Sm5C * SA * RC * SA * SG * SA * SC * SmU * SmU * SmC * SmC * SmA	CACAAGGGCACAGACUCCA	SnXnXnXS SSSSR SSSSS SSSS
WV-17908	mC * SAeon001m5Ceon001Aeon001mA * SG * SG * SG * Sm5C * SA * SC * RA * SG * SA * SC * SmU * SmU * SmC * SmC * SmA	CACAAGGGCACAGACUCCA	SnXnXnXS SSSSS RSSSS SSSS

WV-17909	mC * SAeon001m5Ceon001Aeon001mA * SG * SG * SG * Sm5C * SA * SC * SA * RG * SA * SC * SmU * SmU * SmC * SmC * SmA	CACAAGGGCACAGACUCCA	SnXnXnXS SSSSS SRSSS SSSS
WV-17910	mG * Sm5Ceon001Aeon001m5Ceon001mA * SA * SG * SG * RG * Sm5C * SA * SC * SA * SG * SA * SmC * SmU * SmU * SmC * SmC	GCACAAGGGCA CAGACUCC	SnXnXnXS SSRSS SSSSS SSSS
WV-17911	mG * Sm5Ceon001Aeon001m5Ceon001mA * SA * SG * SG * SG * Rm5C * SA * SC * SA * SG * SA * SmC * SmU * SmU * SmC * SmC	GCACAAGGGCA CAGACUCC	SnXnXnXS SSSRS SSSSS SSSS
WV-17912	mG * Sm5Ceon001Aeon001m5Ceon001mA * SA * SG * SG * SG * Sm5C * RA * SC * SA * SG * SA * SmC * SmU * SmU * SmC * SmC	GCACAAGGGCA CAGACUCC	SnXnXnXS SSSSR SSSSS SSSS
WV-17913	mG * Sm5Ceon001Aeon001m5Ceon001mA * SA * SG * SG * SG * Sm5C * SA * RC * SA * SG * SA * SmC * SmU * SmU * SmC * SmC	GCACAAGGGCA CAGACUCC	SnXnXnXS SSSSS RSSSS SSSS
WV-17914	mG * Sm5Ceon001Aeon001m5Ceon001mA * SA * SG * SG * SG * Sm5C * SA * SC * RA * SG * SA * SmC * SmU * SmU * SmC * SmC	GCACAAGGGCA CAGACUCC	SnXnXnXS SSSSS SRSSS SSSS
WV-17915	mG * SGeon001m5Ceon001Aeon001mC * SA * SA * SG * SG * RG * Sm5C * SA * SC * SA * SG * SmA * SmC * SmU * SmU * SmC	GGCACAAGGGCA CAGACUCC	SnXnXnXS SSSRS SSSSS SSSS
WV-17916	mG * SGeon001m5Ceon001Aeon001mC * SA * SA * SG * SG * SG * Rm5C * SA * SC * SA * SG * SmA * SmC * SmU * SmU * SmC	GGCACAAGGGCA CAGACUCC	SnXnXnXS SSSSR SSSSS SSSS

WV-17917	mG * SGeon001m5Ceon001Aeon001mC * SA * SA * SG * SG * SG * Sm5C * RA * SC * SA * SG * SmA * SmC * SmU * SmU * SmC	GGCACAAGGGCA CAGACUUC	SnXnXnXS SSSSS RSSSS SSSS
WV-17918	mG * SGeon001m5Ceon001Aeon001mC * SA * SA * SG * SG * SG * Sm5C * SA * RC * SA * SG * SmA * SmC * SmU * SmU * SmC	GGCACAAGGGCA CAGACUUC	SnXnXnXS SSSSS SRSSS SSSS
WV-18213	mG * mU * mC * mC * mU * C * A * A * T * G * C * C * C * C * A * GeoGeoGeoTeo * Teo	GUCCUCAATGCCCCAGGGTT	XXXXX XXXXX XXXXX OOOX
WV-19213	m5Ceo * Aeon001Geon001Teon001Teo * T * G * G * G * C * A * T * T * T * T * GeoTeom5Ceom5Ceo * Geo	CAGTTTGGGCATTTTGTCCG	XnXnXnXX XXXXX XXXXX OOOX
WV-19819	mG * SmU * SmU * SmG * SAeo * RT * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * Rm5CeoAeoGeom5Ceo * RTeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SSSSR SSSSR SSSSR OOR
WV-19820	mG * SmU * SmU * SmG * SAeo * RT * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * Rm5Ceon001Aeon001Geon001m5Ceo * RTeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SSSSR SSSSR SSSSR nXnXnXR
WV-19821	mG * SmU * SmU * SmG * SAeo * RT * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * Rm5Ceon001RAeon001RGeon001Rm5Ceo * RTeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SSSSR SSSSR SSSSR nRnRnRR
WV-19822	mG * SmU * SmU * SmG * SAeo * RT * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * Rm5Ceon001SAeon001SGeon001Sm5Ceo * RTeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SSSSR SSSSR SSSSR nSnSnSR

WV-19823	mG * SmU * SmU * SmG * SAeo * RT * SCn001T * SG * ST * RA * SG * SCn001A * SG * Rm5Ceon001Aeon001Geon001m5Ceo * RTeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SSSSR SnXSSR SSnXSR nXnXnXR
WV-19824	mG * SmU * SmU * SmG * SAeo * RT * SCn001T * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * Rm5Ceon001Aeon001Geon001m5Ceo * RTeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SSSSR SnXSSR SSSSRnXnXnXR
WV-19825	mG * SmU * SmU * SmG * SAeo * RT * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SCn001A * SG * Rm5Ceon001Aeon001Geon001m5Ceo * RTeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SSSSR SSSSR SSnXSR nXnXnXR
WV-19826	mG * SmU * SmU * SmG * SAeo * RT * SCn001RT * SG * ST * RA * SG * SCn001RA * SG * Rm5Ceon001RAeon001RGeon001Rm5Ceo * RTeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SSSSR SnRSSR SSnRSR nRnRnRR
WV-19827	mG * SmU * SmU * SmG * SAeo * RT * SCn001RT * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * Rm5Ceon001RAeon001RGeon001Rm5Ceo * RTeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SSSSR SnRSSR SSSSR nRnRnRR
WV-19828	mG * SmU * SmU * SmG * SAeo * RT * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SCn001RA * SG * Rm5Ceon001RAeon001RGeon001Rm5Ceo * RTeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SSSSR SSSSR SSnRSR nRnRnRR
WV-19829	mG * SmU * SmU * SmG * SAeo * RT * SCn001ST * SG * ST * RA * SG * SCn001SA * SG * Rm5Ceon001RAeon001RGeon001Rm5Ceo * RTeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SSSSR SnSSSR SSnSSR nRnRnRR

WV-19830	mG * SmU * SmU * SmG * SAeo * RT * SCn001ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * Rm5Ceon001RAeon001RGeon001Rm5Ceo * RTeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SSSSR SnSSSR SSSSR nRnRnRR
WV-19831	mG * SmU * SmU * SmG * SAeo * RT * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SCn001SA * SG * Rm5Ceon001RAeon001RGeon001Rm5Ceo * RTeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SSSSR SSSSR SSnSSR nRnRnRR
WV-19832	mG * SmU * SmU * SmG * SAeo * RT * SCn001RT * SG * ST * RA * SG * SCn001RA * SG * Rm5Ceon001SAeon001SGeon001Sm5Ceo * RTeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SSSSR SnRSSR SSnRSR nSnSnSR
WV-19833	mG * SmU * SmU * SmG * SAeo * RT * SCn001RT * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * Rm5Ceon001SAeon001SGeon001Sm5Ceo * RTeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SSSSR SnRSSR SSSSR nSnSnSR
WV-19834	mG * SmU * SmU * SmG * SAeo * RT * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SCn001RA * SG * Rm5Ceon001SAeon001SGeon001Sm5Ceo * RTeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SSSSR SSSSR SSnRSR nSnSnSR
WV-19835	mG * SmU * SmU * SmG * SAeo * RT * SCn001ST * SG * ST * RA * SG * SCn001SA * SG * Rm5Ceon001SAeon001SGeon001Sm5Ceo * RTeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SSSSR SnSSSR SSnSSR nSnSnSR
WV-19836	mG * SmU * SmU * SmG * SAeo * RT * SCn001ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * Rm5Ceon001SAeon001SGeon001Sm5Ceo * RTeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SSSSR SnSSSR SSSSR nSnSnSR

WV-19837	mG * SmU * SmU * SmG * SAeo * RT * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SCn001SA * SG * Rm5Ceon001SAeon001SGeon001Sm5Ceo * RTeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SSSSR SSSSR SSnSSR nSnSnSR
WV-19838	Geo * RTeon001Teon001Geon001Aeo * RT * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * Rm5Ceo * SmA * SmG * SmC * SmU	GTTGATCTGTA GCAGCAGCU	RnXnXnXR SSSSR SSSSR SSSS
WV-19839	Geo * RTeon001RTeon001RGeon001RAeo * RT * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * Rm5Ceo * SmA * SmG * SmC * SmU	GTTGATCTGTA GCAGCAGCU	RnRnRnRR SSSSR SSSSR SSSS
WV-19840	Geo * RTeon001STeon001SGeon001SAeo * RT * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * Rm5Ceo * SmA * SmG * SmC * SmU	GTTGATCTGTA GCAGCAGCU	RnSnSnSR SSSSR SSSSR SSSS
WV-19841	Geo * RTeon001Teon001Geon001Aeo * RT * SCn001T * SG * ST * RA * SG * SCn001A * SG * Rm5Ceo * SmA * SmG * SmC * SmU	GTTGATCTGTA GCAGCAGCU	RnXnXnXR SnXSSR SSnXSR SSSS
WV-19842	Geo * RTeon001Teon001Geon001Aeo * RT * SCn001T * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * Rm5Ceo * SmA * SmG * SmC * SmU	GTTGATCTGTA GCAGCAGCU	RnXnXnXR SnXSSR SSSSRSSSS
WV-19843	Geo * RTeon001Teon001Geon001Aeo * RT * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SCn001A * SG * Rm5Ceo * SmA * SmG * SmC * SmU	GTTGATCTGTA GCAGCAGCU	RnXnXnXR SSSSR SSnXSR SSSS
WV-19844	Geo * RTeon001RTeon001RGeon001RAeo * RT * SCn001RT * SG * ST * RA * SG * SCn001RA * SG * Rm5Ceo * SmA * SmG * SmC * SmU	GTTGATCTGTA GCAGCAGCU	RnRnRnRR SnRSSR SSnRSR SSSS

WV-19845	Geo * RTeon001RTeon001RGeon001RAeo * RT * SCn001RT * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * Rm5Ceo * SmA * SmG * SmC * SmU	GTTGATCTGTA GCAGCAGCU	RnRnRnRR SnRSSH SSSSR SSSS
WV-19846	Geo * RTeon001RTeon001RGeon001RAeo * RT * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SCn001RA * SG * Rm5Ceo * SmA * SmG * SmC * SmU	GTTGATCTGTA GCAGCAGCU	RnRnRnRR SSSSR SSnRSH SSSS
WV-19847	Geo * RTeon001RTeon001RGeon001RAeo * RT * SCn001ST * SG * ST * RA * SG * SCn001SA * SG * Rm5Ceo * SmA * SmG * SmC * SmU	GTTGATCTGTA GCAGCAGCU	RnRnRnRR SnSSSR SSnSSH SSSS
WV-19848	Geo * RTeon001RTeon001RGeon001RAeo * RT * SCn001ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * Rm5Ceo * SmA * SmG * SmC * SmU	GTTGATCTGTA GCAGCAGCU	RnRnRnRR SnSSSR SSSSR SSSS
WV-19849	Geo * RTeon001RTeon001RGeon001RAeo * RT * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SCn001SA * SG * Rm5Ceo * SmA * SmG * SmC * SmU	GTTGATCTGTA GCAGCAGCU	RnRnRnRR SSSSR SSnSSH SSSS
WV-19850	Geo * RTeon001STeon001SGeon001SAeo * RT * SCn001RT * SG * ST * RA * SG * SCn001RA * SG * Rm5Ceo * SmA * SmG * SmC * SmU	GTTGATCTGTA GCAGCAGCU	RnSnSnSR SnRSSH SSnRSH SSSS
WV-19851	Geo * RTeon001STeon001SGeon001SAeo * RT * SCn001RT * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * Rm5Ceo * SmA * SmG * SmC * SmU	GTTGATCTGTA GCAGCAGCU	RnSnSnSR SnRSSH SSSSR SSSS

WV-19852	Geo * RTeon001STeon001SGeon001SAeo * RT * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SCh001RA * SG * Rm5Ceo * SmA * SmG * SmC * SmU	GTTGATCTGTA GCAGCAGCU	RnSnSnSR SSSSR SSnRSR SSSS
WV-19853	Geo * RTeon001STeon001SGeon001SAeo * RT * SCh001ST * SG * ST * RA * SG * SCh001SA * SG * Rm5Ceo * SmA * SmG * SmC * SmU	GTTGATCTGTA GCAGCAGCU	RnSnSnSR SnSSSR SSnSSR SSSS
WV-19854	Geo * RTeon001STeon001SGeon001SAeo * RT * SCh001ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * Rm5Ceo * SmA * SmG * SmC * SmU	GTTGATCTGTA GCAGCAGCU	RnSnSnSR SnSSSR SSSSR SSSS
WV-19855	Geo * RTeon001STeon001SGeon001SAeo * RT * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SCh001SA * SG * Rm5Ceo * SmA * SmG * SmC * SmU	GTTGATCTGTA GCAGCAGCU	RnSnSnSR SSSSR SSnSSR SSSS
WV-19856	mU * RmU * SmG * SmA * STeo * RC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * SC * RAeo * SGeo * Sm5Ceo * STeo * RTeo	UUGATCTGTAGCAGCAGCTT	RSSSR SSSRS SSSSR SSSR
WV-19857	mU * RmU * SmG * SmA * SmU * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * SC * RAeo * SGeo * Sm5Ceo * STeo * RTeo	UUGAUCTGTAGCAGCAGCTT	RSSSS SSSRS SSSSR SSSR
WV-19858	mU * SmU * SmG * SmA * STeo * RC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * SC * RAeo * SGeo * Sm5Ceo * STeo * RTeo	UUGATCTGTAGCAGCAGCTT	SSSSR SSSRS SSSSR SSSR
WV-19859	mU * RmU * SmG * SmA * STeo * RC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * SC * RAeo * SGeo * Sm5Ceo * STeo * STeo	UUGATCTGTAGCAGCAGCTT	RSSSR SSSRS SSSSR SSSS

WV-19860	mU * SmU * SmG * SmA * STeo * RC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * SC * RAeo * SGeo * Sm5Ceo * STeo * STeo	UUGATCTGTAGCAGCAGCTT	SSSSR SSSRS SSSSR SSSS
WV-19861	mU * SmU * SmG * SmA * SmU * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * SC * RAeo * SGeo * Sm5Ceo * STeo * RTeo	UUGAUCTGTAGCAGCAGCTT	SSSSS SSSRS SSSSR SSSR
WV-19862	mU * SmU * SmG * SmA * SmU * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * SC * SAeo * SGeo * Sm5Ceo * STeo * STeo	UUGAUCTGTAGCAGCAGCTT	SSSSS SSSRS SSSSS SSSS
WV-19863	mU * RmU * SmG * SmA * STeo * RC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * SC * SAeo * SGeo * Sm5Ceo * STeo * STeo	UUGATCTGTAGCAGCAGCTT	RSSSR SSSRS SSSSS SSSS
WV-19864	mU * RmU * SmG * SmA * STeo * RC * ST * SG * RT * SA * SG * SC * SA * SG * SC * RAeo * SGeo * Sm5Ceo * STeo * RTeo	UUGATCTGTAGCAGCAGCTT	RSSSR SSRSS SSSSR SSSR
WV-19865	mU * RmU * SmG * SmA * SmU * SC * ST * SG * RT * SA * SG * SC * SA * SG * SC * RAeo * SGeo * Sm5Ceo * STeo * RTeo	UUGAUCTGTAGCAGCAGCTT	RSSSS SSRSS SSSSR SSSR
WV-19866	mU * SmU * SmG * SmA * STeo * RC * ST * SG * RT * SA * SG * SC * SA * SG * SC * RAeo * SGeo * Sm5Ceo * STeo * RTeo	UUGATCTGTAGCAGCAGCTT	SSSSR SSRSS SSSSR SSSR
WV-19867	mU * RmU * SmG * SmA * STeo * RC * ST * SG * RT * SA * SG * SC * SA * SG * SC * RAeo * SGeo * Sm5Ceo * STeo * STeo	UUGATCTGTAGCAGCAGCTT	RSSSR SSRSS SSSSR SSSS
WV-19868	mU * SmU * SmG * SmA * STeo * RC * ST * SG * RT * SA * SG * SC * SA * SG * SC * RAeo * SGeo * Sm5Ceo * STeo * STeo	UUGATCTGTAGCAGCAGCTT	SSSSR SSRSS SSSSR SSSS

WV-19869	mU * SmU * SmG * SmA * SmU * SC * ST * SG * RT * SA * SG * SC * SA * SG * SC * RAeo * SGeo * Sm5Ceo * STeo * RTeo	UUGAUCTGTAGCAGCAGCTT	SSSSS SSRSS SSSSR SSSR
WV-19870	mU * SmU * SmG * SmA * SmU * SC * ST * SG * RT * SA * SG * SC * SA * SG * SC * SAeo * SGeo * Sm5Ceo * STeo * STeo	UUGAUCTGTAGCAGCAGCTT	SSSSS SSRSS SSSSS SSSS
WV-19871	mU * RmU * SmG * SmA * STeo * RC * ST * SG * RT * SA * SG * SC * SA * SG * SC * SAeo * SGeo * Sm5Ceo * STeo * STeo	UUGATCTGTAGCAGCAGCTT	RSSSR SSRSS SSSSS SSSS
WV-19872	mG * SGeon001m5Ceon001Aeon001mC * SA * SA * SG * SG * SG * SC * SA * SC * RA * SG * SmA * SmC * SmU * SmU * SmC	GGACAAGGGC ACAGACUUC	SnXnXnXS SSSSS SSRSS SSSS
WV-19873	mG * Sm5Ceon001Aeon001m5Ceon001mA * SA * SG * SG * SG * SC * SA * SC * SA * RG * SA * SmC * SmU * SmU * SmC * SmC	GCACAAGGGCA CAGACUUC	SnXnXnXS SSSSS SSRSS SSSS
WV-19874	mG * SGeon001m5Ceon001Aeon001mC * SA * SA * SG * SG * SG * SC * SA * SC * SA * RG * SmA * SmC * SmU * SmU * SmC	GGACAAGGGC ACAGACUUC	SnXnXnXS SSSSS SSSRS SSSS
WV-19875	mG Sm5Ceon001Aeon001m5Ceon001Aeo * RA * SG * SG * SG * SC * SA * SC * RA * SG * SA * SmC * SmU * SmU * SmC * SmC	GCACAAGGGCA CAGACUUC	SnXnXnXR SSSSS SRSSS SSSS
WV-19876	mG SGeon001m5Ceon001Aeon001m5Ceo * RA * SA * SG * SG * RG * SC * SA * SC * SA * SG * SmA * SmC * SmU * SmU * SmC	GGACAAGGGC ACAGACUUC	SnXnXnXR SSSRS SSSSS SSSS

WV-19877	mG * SGeon001m5Ceon001Aeon001m5Ceo * RA * SA * SG * SG * SG * RC * SA * SC * SA * SG * SmA * SmC * SmU * SmU * SmC	GGCACAAGGGC ACAGACUUC	SnXnXnXR SSSSR SSSSS SSSS
WV-19878	mG * Sm5Ceon001Aeon001m5Ceon001mA * SA * SG * SG * SG * SC * SA * SC * RA * SG * SA * Rm5Ceo * SmU * SmU * SmC * SmC	GCACAAGGGCA CAGACUUC	SnXnXnXS SSSSS SRSSR SSSS
WV-19879	mG * SGeon001m5Ceon001Aeon001mC * SA * SA * SG * SG * RG * SC * SA * SC * SA * SG * RAeo * SmC * SmU * SmU * SmC	GGCACAAGGGC ACAGACUUC	SnXnXnXS SSSRS SSSSR SSSS
WV-19880	mG * SGeon001m5Ceon001Aeon001mC * SA * SA * SG * SG * SG * RC * SA * SC * SA * SG * RAeo * SmC * SmU * SmU * SmC	GGCACAAGGGC ACAGACUUC	SnXnXnXS SSSSR SSSSR SSSS
WV-19881	mG * Sm5Ceon001Aeon001m5Ceon001Aeo * RA * SG * SG * SG * SC * SA * SC * RA * SG * SA * Rm5Ceo * SmU * SmU * SmC * SmC	GCACAAGGGCA CAGACUUC	SnXnXnXR SSSSS SRSSR SSSS
WV-19882	mG * SGeon001m5Ceon001Aeon001m5Ceo * RA * SA * SG * SG * RG * SC * SA * SC * SA * SG * RAeo * SmC * SmU * SmU * SmC	GGCACAAGGGC ACAGACUUC	SnXnXnXR SSSRS SSSSR SSSS
WV-19883	mG * SGeon001m5Ceon001Aeon001m5Ceo * RA * SA * SG * SG * SG * RC * SA * SC * SA * SG * RAeo * SmC * SmU * SmU * SmC	GGCACAAGGGC ACAGACUUC	SnXnXnXR SSSSR SSSSR SSSS

WV-20213	Mod039L001Geo * SAeom5Ceom5CeoTeo * RC * ST * SG * RT * SG * SA * SA * SA * RG * SC * Sm5CeoAeoAeom5Ceo * SAeo	GACCTCTGTGAAAGCCAACA	OS000 RSSRS SSSRS S000S
WV-20306	mAmC * SA * SA * SG * SG * SG * SC * SA * SC * RA * SG * SmAmCmUmU * SmC	ACAAGGGCACAGACUUC	OSSSSSSSRSSOOS
WV-20307	mG * SmGmCmAmC * SA * SA * SG * SG * SG * SC * SA * SC * RA * SG * SmAmCmUmU	GGCACAAGGGC ACAGACUU	S000S SSSSS SSRSS 000
WV-20308	mG * SmGmCmAmC * SA * SA * SG * SG * SG * SC * SA * SC * RA * SG * SmAmCmU	GGCACAAGGGC ACAGACU	S000S SSSSS SSRSS 00
WV-20309	mG * SmGmCmAmC * SA * SA * SG * SG * SG * SC * SA * SC * RA * SG * SmAmC	GGCACAAGGGC ACAGAC	S000S SSSSS SSRSS 0
WV-20310	mCmA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	CACACAGTAGATGAGGG	OSSSS SSSSR SS000S
WV-20311	mG * SmUmGmCmA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG	GUGCACACAGTAGATGAGG	S000S SSSSS SSRSS 000
WV-20312	mG * SmUmGmCmA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGmAmG	GUGCACACAGTAGATGAG	S000S SSSSS SSRSS 00
WV-20313	mG * SmUmGmCmA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGmA	GUGCACACAGTAGATGA	S000S SSSSS SSRSS 0
WV-21175	G * SmGmCmAmC * SA * SA * SG * SG * SG * SC * SA * SC * SA * SG * SmAmCmUmU * SC	GGCACAAGGGC ACAGACUUC	S000S SSSSS SSSSS 000S
WV-21178	mA * Sm5Ceom5CeoGeomC * RC * SA * ST * SC * RC * SC * Sm5C * RG * SC * Sm5C * RmG * SmU * SmA * SmG * SmC	ACCGCCATCCCCGCCGUAGC	S000R SSSRS SRSSR SSSS

WV-21179	mG * STeTeoAeomC * Rm5C * SG * RC * SC * RA * ST * SC * SC * SC * Sm5C * RmG * SmC * SmC * SmG * SmU	GTTACCGCCATCCCCGCCGU	S00OR SRSRS SSSSR SSSS
WV-21180	mG * STeTeoAeomC * Sm5C * SG * RC * SC * RA * ST * SC * SC * SC * Sm5C * RmG * SmC * SmC * SmG * SmU	GTTACCGCCATCCCCGCCGU	S00OS SRSRS SSSSR SSSS
WV-21181	mA * Sm5Ceom5CeoGeomC * SC * SA * ST * SC * RC * SC * Sm5C * RG * SC * Sm5C * RmG * SmU * SmA * SmG * SmC	ACCGCCATCCCCGCCGUAGC	S00OS SSSRS SRSSR SSSS
WV-21182	mA * Sm5Ceom5CeoGeomC * SG * RA * SC * SC * SC * ST * SC * ST * SG * SG * RmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGCGACCCTCTGGACAGG	S00OS RSSSS SSSSR SSSS
WV-21183	mA * Sm5Ceom5CeoGeomC * SG * SA * RC * SC * SC * ST * SC * ST * SG * SG * RmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGCGACCCTCTGGACAGG	S00OS SRSSS SSSSR SSSS
WV-21184	mA * Sm5Ceom5CeoGeomC * SG * SA * SC * RC * SC * ST * SC * ST * SG * SG * RmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGCGACCCTCTGGACAGG	S00OS SSRSS SSSSR SSSS
WV-21185	mA * Sm5Ceom5CeoGeomC * SG * SA * SC * SC * RC * ST * SC * ST * SG * SG * RmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGCGACCCTCTGGACAGG	S00OS SSSRS SSSSR SSSS
WV-21186	mA * Sm5Ceom5CeoGeomC * SG * SA * SC * SC * SC * RT * SC * ST * SG * SG * RmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGCGACCCTCTGGACAGG	S00OS SSSSR SSSSR SSSS
WV-21187	mA * Sm5Ceom5CeoGeomC * SG * SA * SC * SC * SC * ST * RC * ST * SG * SG * RmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGCGACCCTCTGGACAGG	S00OS SSSSS RSSSR SSSS

WV-21188	mA * Sm5Ceom5CeoGeomC * SG * SA * SC * SC * SC * ST * SC * RT * SG * SG * RmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGCGACCCTCTGGACAGG	SOOS SSSSS SRSSR SSSS
WV-21189	mA * Sm5Ceom5CeoGeomC * SG * SA * SC * SC * SC * ST * SC * ST * RG * SG * RmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGCGACCCTCTGGACAGG	SOOS SSSSS SRSSR SSSS
WV-21190	mC * SAeoGeom5CeomA * Sm5C * RG * SC * SA * SG * SG * SC * SC * SA * SG * RmG * SmG * SmG * SmC * SmG	CAGCACGCAGGCCAGGGGCG	SOOS RSSSS SSSSR SSSS
WV-21191	mC * SAeoGeom5CeomA * Sm5C * SG * RC * SA * SG * SG * SC * SC * SA * SG * RmG * SmG * SmG * SmC * SmG	CAGCACGCAGGCCAGGGGCG	SOOS SRSSS SSSSR SSSS
WV-21192	mC * SAeoGeom5CeomA * Sm5C * SG * SC * RA * SG * SG * SC * SC * SA * SG * RmG * SmG * SmG * SmC * SmG	CAGCACGCAGGCCAGGGGCG	SOOS SSRSS SSSSR SSSS
WV-21193	mC * SAeoGeom5CeomA * Sm5C * SG * SC * SA * RG * SG * SC * SC * SA * SG * RmG * SmG * SmG * SmC * SmG	CAGCACGCAGGCCAGGGGCG	SOOS SSSRS SSSSR SSSS
WV-21194	mC * SAeoGeom5CeomA * Sm5C * SG * SC * SA * SG * RG * SC * SC * SA * SG * RmG * SmG * SmG * SmC * SmG	CAGCACGCAGGCCAGGGGCG	SOOS SSSSR SSSSR SSSS
WV-21195	mC * SAeoGeom5CeomA * Sm5C * SG * SC * SA * SG * SG * RC * SC * SA * SG * RmG * SmG * SmG * SmC * SmG	CAGCACGCAGGCCAGGGGCG	SOOS SSSSS RSSSR SSSS
WV-21196	mC * SAeoGeom5CeomA * Sm5C * SG * SC * SA * SG * SG * SC * RC * SA * SG * RmG * SmG * SmG * SmC * SmG	CAGCACGCAGGCCAGGGGCG	SOOS SSSSS SRSSR SSSS

WV-21197	mC * SAeoGeom5CeomA * Sm5C * SG * SC * SA * SG * SG * SC * SC * RA * SG * SmG * SmG * SmG * SmC * SmG	CAGCACGCAGGCCAGGGGCG	SOOS SSSS SSRSS SSSS
WV-21198	mU * SGeom5Ceom5CeomC * SA * RG * SC * SA * Sm5C * SG * SC * SA * SG * SG * RmC * SmC * SmA * SmG * SmG	UGCCAGCACGCAGGCCAGG	SOOS RSSS SSSSR SSSS
WV-21199	mU * SGeom5Ceom5CeomC * SA * SG * RC * SA * Sm5C * SG * SC * SA * SG * SG * RmC * SmC * SmA * SmG * SmG	UGCCAGCACGCAGGCCAGG	SOOS SRSS SSSSR SSSS
WV-21200	mU * SGeom5Ceom5CeomC * SA * SG * SC * RA * Sm5C * SG * SC * SA * SG * SG * RmC * SmC * SmA * SmG * SmG	UGCCAGCACGCAGGCCAGG	SOOS SSRSS SSSSR SSSS
WV-21201	mU * SGeom5Ceom5CeomC * SA * SG * SC * SA * Rm5C * SG * SC * SA * SG * SG * RmC * SmC * SmA * SmG * SmG	UGCCAGCACGCAGGCCAGG	SOOS SSSRS SSSSR SSSS
WV-21202	mU * SGeom5Ceom5CeomC * SA * SG * SC * SA * Sm5C * RG * SC * SA * SG * SG * RmC * SmC * SmA * SmG * SmG	UGCCAGCACGCAGGCCAGG	SOOS SSSSR SSSSR SSSS
WV-21203	mU * SGeom5Ceom5CeomC * SA * SG * SC * SA * Sm5C * SG * RC * SA * SG * SG * RmC * SmC * SmA * SmG * SmG	UGCCAGCACGCAGGCCAGG	SOOS SSSS RSSSR SSSS
WV-21204	mU * SGeom5Ceom5CeomC * SA * SG * SC * SA * Sm5C * SG * SC * RA * SG * SG * RmC * SmC * SmA * SmG * SmG	UGCCAGCACGCAGGCCAGG	SOOS SSSS SRSSR SSSS
WV-21205	mU * SGeom5Ceom5CeomC * SA * SG * SC * SA * Sm5C * SG * SC * SA * RG * SG * SmC * SmC * SmA * SmG * SmG	UGCCAGCACGCAGGCCAGG	SOOS SSSS SSRSS SSSS

WV-21260	mG * S mU * S mU * S mG * S mA * S mU * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * R m5CeoAeoGeo m5Ceo * STeo	GUUGAUCTGTA GCAGCAGCT	SSSSS SSSSR SSSSR OOOS
WV-21261	mG * S mU * S mU * S mG * S mA * S mU * S mC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * R m5CeoAeoGeo m5Ceo * STeo	GUUGAUCTGTA GCAGCAGCT	SSSSS SSSSR SSSSR OOOS
WV-21262	mG * S mU * S mU * S mG * S mA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * RGeo m5CeoAeoGeo m5Ceo * STeo	GUUGATCTGTA GCAGCAGCT	SSSSS SSSSR SSSRO OOOS
WV-21263	mG * S mU * S mU * S mG * S mA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * RAeoGeo m5CeoAeoGeo m5Ceo * STeo	GUUGATCTGTA GCAGCAGCT	SSSSS SSSSR SSRO OOOOS
WV-21264	mG * S mU * S mU * S mG * S mA * S mU * S mC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * RGeo m5CeoAeoGeo m5Ceo * STeo	GUUGAUCTGTA GCAGCAGCT	SSSSS SSSSR SSSRO OOOS
WV-21265	mG * S mU * S mU * S mG * S mA * S mU * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * RAeoGeo m5CeoAeoGeo m5Ceo * STeo	GUUGAUCTGTA GCAGCAGCT	SSSSS SSSSR SSRO OOOOS
WV-21266	mG * S mU * S mU * S mG * S mA * S mU * S mC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * RAeoGeo m5CeoAeoGeo m5Ceo * STeo	GUUGAUCTGTA GCAGCAGCT	SSSSS SSSSR SSRO OOOOS

WV-21267	mG * S mU * S mU * S mG * S mA * S mU * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * R m5Ceon001Aeon001Geon001 m5Ceo * STeo	GUUGAUCTGTA GCAGCAGCT	SSSSS SSSSR SSSSR nXnXnXS
WV-21268	mG * S mU * S mU * S mG * S mA * S mU * S mC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * R m5Ceon001Aeon001Geon001 m5Ceo * STeo	GUUGAUCTGTA GCAGCAGCT	SSSSS SSSSR SSSSR nXnXnXS
WV-21269	mG * S mU * S mU * S mG * S mA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * RGeon001 m5Ceon001Aeon001Geon001 m5Ceo * STeo	GUUGATCTGTA GCAGCAGCT	SSSSS SSSSR SSSR nXnX nXnXS
WV-21270	mG * S mU * S mU * S mG * S mA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * RAeon001Geon001 m5Ceon001Aeon001Geon001 m5Ceo * STeo	GUUGATCTGTA GCAGCAGCT	SSSSS SSSSR SSR nXnX nXnXnXS
WV-21271	mG * S mU * S mU * S mG * S mA * S mU * S mC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * RGeon001 m5Ceon001Aeon001Geon001 m5Ceo * STeo	GUUGAUCTGTA GCAGCAGCT	SSSSS SSSSR SSSR nXnX nXnXS
WV-21272	mG * S mU * S mU * S mG * S mA * S mU * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * RAeon001Geon001 m5Ceon001Aeon001Geon001 m5Ceo * STeo	GUUGAUCTGTA GCAGCAGCT	SSSSS SSSSR SSR nXnX nXnXnXS

WV-21273	mG * S mU * S mU * S mG * S mA * S mU * S mC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * RAeon001Geon001 m5Ceon001Aeon001Geon001 m5Ceo * STeo	GUUGAUCTGTA GCAGCAGCT	SSSSS SSSSR SSR nXnX nXnXnXS
WV-21274	mG * S mUn001 mU * S mGn001 mA * S mU * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * R m5Ceon001AeoGeon001 m5Ceo * STeo	GUUGAUCTGTA GCAGCAGCT	SnXSnX SSSSS RSSSSR nXOnXS
WV-21275	mG * S mUn001 mU * S mGn001 mA * S mU * S mC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * R m5Ceon001AeoGeon001 m5Ceo * STeo	GUUGAUCTGTA GCAGCAGCT	SnXSnX SSSSS RSSSSR nXOnXS
WV-21276	mG * S mUn001 mU * S mGn001 mA * S mUn001 mC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * R m5Ceon001AeoGeon001 m5Ceo * STeo	GUUGAUCTGTA GCAGCAGCT	SnXSnXS nXSSSR SSSSR nXOnXS
WV-21277	mG * S mUn001 mU * S mGn001 mA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * RGeo m5Ceon001AeoGeon001 m5Ceo * STeo	GUUGATCTGTA GCAGCAGCT	SnXSnX SSSSS RSSSRO nXOnXS
WV-21278	mG * S mUn001 mU * S mGn001 mA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * RAeoGeo m5Ceon001AeoGeon001 m5Ceo * STeo	GUUGATCTGTA GCAGCAGCT	SnXSnX SSSSS RSSRO OnXOnXS

WV-21279	mG * S mUn001 mU * S mGn001 mA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * RAeon001Geo m5Ceon001AeoGeon001 m5Ceo * STeo	GUUGATCTGTA GCAGCAGCT	SnXSnX SSSSS RSSRnXOnXOnXS
WV-21280	mG * S mUn001 mU * S mGn001 mA * S mU * S mC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * RGeo m5Ceon001AeoGeon001 m5Ceo * STeo	GUUGAUCTGTA GCAGCAGCT	SnXSnX SSSSS RSSSRO nXOnXS
WV-21281	mG * S mUn001 mU * S mGn001 mA * S mUn001 mC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * RGeo m5Ceon001AeoGeon001 m5Ceo * STeo	GUUGAUCTGTA GCAGCAGCT	SnXSnXSnX SSSRS SSRO nXOnXS
WV-21282	mG * S mUn001 mU * S mGn001 mA * S mU * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * RAeoGeo m5Ceon001AeoGeon001 m5Ceo * STeo	GUUGAUCTGTA GCAGCAGCT	SnXSnX SSSSS RSSRO OnXOnXS
WV-21283	mG * S mUn001 mU * S mGn001 mA * S mU * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * RAeon001Geo m5Ceon001AeoGeon001 m5Ceo * STeo	GUUGAUCTGTA GCAGCAGCT	SnXSnX SSSSS RSSRnXOnXOnXS
WV-21284	mG * S mUn001 mU * S mGn001 mA * S mU * S mC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * RGeo m5Ceon001AeoGeon001 m5Ceo * STeo	GUUGAUCTGTA GCAGCAGCT	SnXSnX SSSSS RSSRO OnXOnXS

WV-21285	mG * S mUn001 mU * S mGn001 mA * S mUn001 mC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * RAeon001Geo m5Ceon001AeoGeon001 m5Ceo * STeo	GUUGAUCTGTA GCAGCAGCT	SnXSnXSnXSSSRSSRn XOnXOnXS
WV-21286	mG * S mU * S mU * S mG * S mA * ST * ST * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * R m5CeoAeoGeo m5Ceo * STeo	GUUGATTTGTA GCAGCAGCT	SSSSS SSSSR SSSSR OOOS
WV-21287	mG * S mU * S mU * S mG * S mA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * ST * SA * SG * R m5CeoAeoGeo m5Ceo * STeo	GUUGATCTGTA GTAGCAGCT	SSSSS SSSSR SSSSR OOOS
WV-21288	mG * S mU * S mU * S mG * S mA * S mU * ST * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * R m5CeoAeoGeo m5Ceo * STeo	GUUGAUTTGTA GCAGCAGCT	SSSSS SSSSR SSSSR OOOS
WV-21289	mG * S mU * S mU * S mG * S mA * S mU * SC * ST * SG * ST * RA * SG * ST * SA * SG * R m5CeoAeoGeo m5Ceo * STeo	GUUGAUCTGTA GTAGCAGCT	SSSSS SSSSR SSSSR OOOS
WV-21290	mG * S mU * S mU * S mG * S mA * S mU * S mU * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * R m5CeoAeoGeo m5Ceo * STeo	GUUGAUUTGTA GCAGCAGCT	SSSSS SSSSR SSSSR OOOS
WV-21291	mG * S mU * S mU * S mG * S mA * S mU * S mC * ST * SG * ST * RA * SG * ST * SA * SG * R m5CeoAeoGeo m5Ceo * STeo	GUUGAUCTGTA GTAGCAGCT	SSSSS SSSSR SSSSR OOOS

WV-21292	mG * S mU * S mU * S mG * S mA * ST * ST * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * RGeo m5CeoAeoGeo m5Ceo * STeo	GUUGATTTGTA GCAGCAGCT	SSSS SSSSR SSSRO OOOS
WV-21293	mG * S mU * S mU * S mG * S mA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * ST * SA * RGeo m5CeoAeoGeo m5Ceo * STeo	GUUGATCTGTA GTAGCAGCT	SSSS SSSSR SSSRO OOOS
WV-21294	mG * S mU * S mU * S mG * S mA * ST * ST * ST * SG * ST * RA * SG * SC * RAeoGeo m5CeoAeoGeo m5Ceo * STeo	GUUGATTTGTA GCAGCAGCT	SSSS SSSSR SSRO OOOS
WV-21295	mG * S mU * S mU * S mG * S mA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * ST * RAeoGeo m5CeoAeoGeo m5Ceo * STeo	GUUGATCTGTA GTAGCAGCT	SSSS SSSSR SSRO OOOS
WV-21296	mG * S mU * S mU * S mG * S mA * S mU * S mU * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * RGeo m5CeoAeoGeo m5Ceo * STeo	GUUGAUUTGTA GCAGCAGCT	SSSS SSSSR SSSRO OOOS
WV-21297	mG * S mU * S mU * S mG * S mA * S mU * S mC * ST * SG * ST * RA * SG * ST * SA * RGeo m5CeoAeoGeo m5Ceo * STeo	GUUGAUCTGTA GTAGCAGCT	SSSS SSSSR SSSRO OOOS
WV-21298	mG * S mU * S mU * S mG * S mA * S mU * ST * ST * SG * ST * RA * SG * SC * RAeoGeo m5CeoAeoGeo m5Ceo * STeo	GUUGAUTTGTA GCAGCAGCT	SSSS SSSSR SSRO OOOS

WV-21299	mG * S mU * S mU * S mG * S mA * S mU * SC * ST * SG * ST * RA * SG * ST * RAeoGeo m5CeoAeoGeo m5Ceo * STeo	GUUGAUCTGTA GTAGCAGCT	SSSSS SSSSR SSRO OOOOS
WV-21300	mG * S mU * S mU * S mG * S mA * S mU * S mU * ST * SG * ST * RA * SG * SC * RAeoGeo m5CeoAeoGeo m5Ceo * STeo	GUUGAUUTGTA GCAGCAGCT	SSSSS SSSSR SSRO OOOOS
WV-21301	mG * S mU * S mU * S mG * S mA * S mU * S mC * ST * SG * ST * RA * SG * ST * RAeoGeo m5CeoAeoGeo m5Ceo * STeo	GUUGAUCTGTA GTAGCAGCT	SSSSS SSSSR SSRO OOOOS
WV-21302	mG * S mU * S mU * S mG * S mA * ST * ST * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * * R m5Ceon001Aeon001Geon001 m5Ceo * STeo	GUUGATTTGTA GCAGCAGCT	SSSSS SSSSR SSSSR nXnXnXS
WV-21303	mG * S mU * S mU * S mG * S mA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * ST * SA * SG * * R m5Ceon001Aeon001Geon001 m5Ceo * STeo	GUUGATCTGTA GTAGCAGCT	SSSSS SSSSR SSSSR nXnXnXS
WV-21304	mG * S mU * S mU * S mG * S mA * S mU * ST * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * * R m5Ceon001Aeon001Geon001 m5Ceo * STeo	GUUGAUTTGTA GCAGCAGCT	SSSSS SSSSR SSSSR nXnXnXS

WV-21305	mG * S mU * S mU * S mG * S mA * S mU * SC * ST * SG * ST * RA * SG * ST * SA * SG * R m5Ceon001Aeon001Geon001 m5Ceo * STeo	GUUGAUCTGTA GTAGCAGCT	SSSSS SSSSR SSSSR nXnXnXS
WV-21306	mG * S mU * S mU * S mG * S mA * S mU * S mU * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * R m5Ceon001Aeon001Geon001 m5Ceo * STeo	GUUGAUUTGTA GCAGCAGCT	SSSSS SSSSR SSSSR nXnXnXS
WV-21307	mG * S mU * S mU * S mG * S mA * S mU * S mC * ST * SG * ST * RA * SG * ST * SA * SG * R m5Ceon001Aeon001Geon001 m5Ceo * STeo	GUUGAUCTGTA GTAGCAGCT	SSSSS SSSSR SSSSR nXnXnXS
WV-21308	mG * S mU * S mU * S mG * S mA * ST * ST * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * RGeon001 m5Ceon001Aeon001Geon001 m5Ceo * STeo	GUUGATTTGTA GCAGCAGCT	SSSSS SSSSR SSSR nXnX nXnXS
WV-21309	mG * S mU * S mU * S mG * S mA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * ST * SA * RGeon001 m5Ceon001Aeon001Geon001 m5Ceo * STeo	GUUGATCTGTA GTAGCAGCT	SSSSS SSSSR SSSR nXnX nXnXS
WV-21310	mG * S mU * S mU * S mG * S mA * ST * ST * ST * SG * ST * RA * SG * SC * RAeon001Geon001 m5Ceon001Aeon001Geon001 m5Ceo * STeo	GUUGATTTGTA GCAGCAGCT	SSSSS SSSSR SSR nXnX nXnXnXS

WV-21311	mG * S mU * S mU * S mG * S mA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * ST * RAeon001Geon001 m5Ceon001Aeon001Geon001 m5Ceo * STeo	GUUGATCTGTA GTAGCAGCT	SSSSS SSSSR SSR nXnX nXnXnXS
WV-21312	mG * S mU * S mU * S mG * S mA * S mU * S mU * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * RGeon001 m5Ceon001Aeon001Geon001 m5Ceo * STeo	GUUGAUUTGTA GCAGCAGCT	SSSSS SSSSR SSSR nXnX nXnXS
WV-21313	mG * S mU * S mU * S mG * S mA * S mU * S mC * ST * SG * ST * RA * SG * ST * SA * RGeon001 m5Ceon001Aeon001Geon001 m5Ceo * STeo	GUUGAUCTGTA GTAGCAGCT	SSSSS SSSSR SSSR nXnX nXnXS
WV-21314	mG * S mU * S mU * S mG * S mA * S mU * ST * ST * SG * ST * RA * SG * SC * RAeon001Geon001 m5Ceon001Aeon001Geon001 m5Ceo * STeo	GUUGAUTTGTA GCAGCAGCT	SSSSS SSSSR SSR nXnX nXnXnXS
WV-21315	mG * S mU * S mU * S mG * S mA * S mU * SC * ST * SG * ST * RA * SG * ST * RAeon001Geon001 m5Ceon001Aeon001Geon001 m5Ceo * STeo	GUUGAUCTGTA GTAGCAGCT	SSSSS SSSSR SSR nXnX nXnXnXS
WV-21316	mG * S mU * S mU * S mG * S mA * S mU * S mU * ST * SG * ST * RA * SG * SC * RAeon001Geon001 m5Ceon001Aeon001Geon001 m5Ceo * STeo	GUUGAUUTGTA GCAGCAGCT	SSSSS SSSSR SSR nXnX nXnXnXS

WV-21317	mG * S mU * S mU * S mG * S mA * S mU * S mC * ST * SG * ST * RA * SG * ST * RAeon001Geon001 m5Ceon001Aeon001Geon001 m5Ceo * STeo	GUUGAUCTGTA GTAGCAGCT	SSSSS SSSSR SSR nXnX nXnXnXS
WV-21318	mG * S mUn001 mU * S mGn001 mA * ST * ST * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * R m5Ceon001AeoGeon001 m5Ceo * STeo	GUUGATTTGTA GCAGCAGCT	SnXSnX SSSSS RSSSSR nXOnXS
WV-21319	mG * S mUn001 mU * S mGn001 mA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * ST * SA * SG * R m5Ceon001AeoGeon001 m5Ceo * STeo	GUUGATCTGTA GTAGCAGCT	SnXSnX SSSSS RSSSSR nXOnXS
WV-21320	mG * S mUn001 mU * S mGn001 mA * S mU * ST * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * R m5Ceon001AeoGeon001 m5Ceo * STeo	GUUGAUTTGTA GCAGCAGCT	SnXSnX SSSSS RSSSSR nXOnXS
WV-21321	mG * S mUn001 mU * S mGn001 mA * S mU * SC * ST * SG * ST * RA * SG * ST * SA * SG * R m5Ceon001AeoGeon001 m5Ceo * STeo	GUUGAUCTGTA GTAGCAGCT	SnXSnX SSSSS RSSSSR nXOnXS
WV-21322	mG * S mUn001 mU * S mGn001 mA * S mU * S mU * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * R m5Ceon001AeoGeon001 m5Ceo * STeo	GUUGAUUTGTA GCAGCAGCT	SnXSnX SSSSS RSSSSR nXOnXS

WV-21323	mG * S mUn001 mU * S mGn001 mA * S mU * S mC * ST * SG * ST * RA * SG * ST * SA * SG * R m5Ceon001AeoGeon001 m5Ceo * STeo	GUUGAUCTGTA GTAGCAGCT	SnXSnX SSSSS RSSSSR nXOnXS
WV-21324	mG * S mUn001 mU * S mGn001 mA * S mUn001 mU * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * R m5Ceon001AeoGeon001 m5Ceo * STeo	GUUGAUUTGTA GCAGCAGCT	SnXSnXSnX SSSR SSSSR nXOnXS
WV-21325	mG * S mUn001 mU * S mGn001 mA * S mUn001 mC * ST * SG * ST * RA * SG * ST * SA * SG * R m5Ceon001AeoGeon001 m5Ceo * STeo	GUUGAUCTGTA GTAGCAGCT	SnXSnXSnX SSSR SSSSR nXOnXS
WV-21326	mG * S mUn001 mU * S mGn001 mA * ST * ST * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * RGeo m5Ceon001AeoGeon001 m5Ceo * STeo	GUUGATTTGTA GCAGCAGCT	SnXSnX SSSSS RSSSRO nXOnXS
WV-21327	mG * S mUn001 mU * S mGn001 mA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * ST * SA * RGeo m5Ceon001AeoGeon001 m5Ceo * STeo	GUUGATCTGTA GTAGCAGCT	SnXSnX SSSSS RSSSRO nXOnXS
WV-21328	mG * S mUn001 mU * S mGn001 mA * ST * ST * ST * SG * ST * RA * SG * SC * RAeoGeo m5Ceon001AeoGeon001 m5Ceo * STeo	GUUGATTTGTA GCAGCAGCT	SnXSnX SSSSS RSSRO OnXOnXS

WV-21329	mG * S mUn001 mU * S mGn001 mA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * ST * RAeoGeo m5Ceon001AeoGeon001 m5Ceo * STeo	GUUGATCTGTA GTAGCAGCT	SnXSnX SSSSS RSSRO OnXOnXS
WV-21330	mG * S mUn001 mU * S mGn001 mA * ST * ST * ST * SG * ST * RA * SG * SC * RAeon001Geo m5Ceon001AeoGeon001 m5Ceo * STeo	GUUGATTTGTA GCAGCAGCT	SnXSnX SSSSS RSSRnXOnXOnXS
WV-21331	mG * S mUn001 mU * S mGn001 mA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * ST * RAeon001Geo m5Ceon001AeoGeon001 m5Ceo * STeo	GUUGATCTGTA GTAGCAGCT	SnXSnX SSSSS RSSRnXOnXOnXS
WV-21332	mG * S mUn001 mU * S mGn001 mA * S mU * S mU * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * RGeo m5Ceon001AeoGeon001 m5Ceo * STeo	GUUGAUUTGTA GCAGCAGCT	SnXSnX SSSSS RSSSRO nXOnXS
WV-21333	mG * S mUn001 mU * S mGn001 mA * S mU * S mC * ST * SG * ST * RA * SG * ST * SA * RGeo m5Ceon001AeoGeon001 m5Ceo * STeo	GUUGAUUCTGTA GTAGCAGCT	SnXSnX SSSSS RSSSRO nXOnXS
WV-21334	mG * S mUn001 mU * S mGn001 mA * S mUn001 mU * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * RGeo m5Ceon001AeoGeon001 m5Ceo * STeo	GUUGAUUTGTA GCAGCAGCT	SnXSnXSnX SSSR SSSRO nXOnXS

WV-21335	mG * S mUn001 mU * S mGn001 mA * S mUn001 mC * ST * SG * ST * RA * SG * ST * SA * RGeo m5Ceon001AeoGeon001 m5Ceo * STeo	GUUGAUCTGTA GTAGCAGCT	SnXSnXSnX SSSR SSSRO nXOnXS
WV-21336	mG * S mUn001 mU * S mGn001 mA * S mU * ST * ST * SG * ST * RA * SG * SC * RAeoGeo m5Ceon001AeoGeon001 m5Ceo * STeo	GUUGAUTTGTA GCAGCAGCT	SnXSnX SSSSS RSSRO OnXOnXS
WV-21337	mG * S mUn001 mU * S mGn001 mA * S mU * SC * ST * SG * ST * RA * SG * ST * RAeoGeo m5Ceon001AeoGeon001 m5Ceo * STeo	GUUGAUCTGTA GTAGCAGCT	SnXSnX SSSSS RSSRO OnXOnXS
WV-21338	mG * S mUn001 mU * S mGn001 mA * S mU * ST * ST * SG * ST * RA * SG * SC * RAeon001Geo m5Ceon001AeoGeon001 m5Ceo * STeo	GUUGAUTTGTA GCAGCAGCT	SnXSnX SSSSS RSSRnXOnXOnXS
WV-21339	mG * S mUn001 mU * S mGn001 mA * S mU * SC * ST * SG * ST * RA * SG * ST * RAeon001Geo m5Ceon001AeoGeon001 m5Ceo * STeo	GUUGAUCTGTA GTAGCAGCT	SnXSnX SSSSS RSSRnXOnXOnXS
WV-21340	mG * S mUn001 mU * S mGn001 mA * S mU * S mU * ST * SG * ST * RA * SG * SC * RAeoGeo m5Ceon001AeoGeon001 m5Ceo * STeo	GUUGAUUTGTA GCAGCAGCT	SnXSnX SSSSS RSSRO OnXOnXS

WV-21341	mG * S mUn001 mU * S mGn001 mA * S mU * S mC * ST * SG * ST * RA * SG * ST * RAeoGeo m5Ceon001AeoGeon001 m5Ceo * STeo	GUUGAUCTGTA GTAGCAGCT	SnXSnX SSSSS RSSRO OnXOnXS
WV-21342	mG * S mUn001 mU * S mGn001 mA * S mUn001 mU * ST * SG * ST * RA * SG * SC * RAeon001Geo m5Ceon001AeoGeon001 m5Ceo * STeo	GUUGAUUTGTA GCAGCAGCT	SnXSnXSnX SSSRSSR nXOnXOnXS
WV-21343	mG * S mUn001 mU * S mGn001 mA * S mUn001 mC * ST * SG * ST * RA * SG * ST * RAeon001Geo m5Ceon001AeoGeon001 m5Ceo * STeo	GUUGAUCTGTA GTAGCAGCT	SnXSnXSnX SSSRSSR nXOnXOnXS
WV-21391	mG * S mU * S mU * S mG * S mA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * R m5Ceon001SAeon001SGeon001 S m5Ceo * STeo	GUUGATCTGTA GCAGCAGCT	SSSSS SSSSR SSSSR nSnSnSS
WV-21392	mG * S mUn001R mU * S mGn001R mA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * R m5Ceon001SAeoGeon001S m5Ceo * STeo	GUUGATCTGTA GCAGCAGCT	SnRnR SSSSS RSSSSR nSonSS
WV-21393	mG * S mUn001R mU mGn001R mA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * R m5Ceon001SAeoGeon001S m5Ceo * STeo	GUUGATCTGTA GCAGCAGCT	SnRnR SSSSS RSSSSR nSonSS

WV-21394	mG * S mUn001R mU mGn001R mA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * R m5CeoAeoGeon001S m5Ceo * STeo	GUUGATCTGTA GCAGCAGCT	SnROnR SSSSS RSSSSR OOnSS
WV-21395	mG * S mU * S mU * S mG * S mA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * ST * SA * SG * R m5Ceon001SAeon001SGeon001 S m5Ceo * STeo	GUUGATCTGTA GTAGCAGCT	SSSSS SSSSR SSSSR nSnSnSS
WV-21396	mG * S mU * S mUn001 mG * S mA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * R m5CeoAeoGeon001S m5Ceo * STeo	GUUGATCTGTA GCAGCAGCT	SSnX SSSSS SRSSSR OOnSS
WV-21397	mG * S mU * S mUn001 mG * S mA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * R m5Ceon001SAeoGeo m5Ceo * STeo	GUUGATCTGTA GCAGCAGCT	SSnX SSSSS SRSSSR nSOOS
WV-21398	mG * S mU * S mUn001R mG * S mA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * R m5CeoAeoGeon001S m5Ceo * STeo	GUUGATCTGTA GCAGCAGCT	SSnR SSSSS SRSSSR OOnSS
WV-21399	mG * S mU * S mUn001R mG * S mA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * R m5Ceon001SAeoGeo m5Ceo * STeo	GUUGATCTGTA GCAGCAGCT	SSnR SSSSS SRSSSR nSOOS

WV-21400	mG * S mUn001R mUn001R mGn001R mA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * R m5Ceon001SAeon001SGeon001 S m5Ceo * STeo	GUUGATCTGTA GCAGCAGCT	SnRnRnR SSSSS RSSSSR nSnSnSS
WV-21401	mG * S mUn001R mUn001R mGn001R mA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * ST * SA * SG * R m5Ceon001SAeon001SGeon001 S m5Ceo * STeo	GUUGATCTGTA GTAGCAGCT	SnRnRnR SSSSS RSSSSR nSnSnSS
WV-21402	mG * S mUn001R mU * S mG mA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * R m5Ceon001SAeoGeon001S m5Ceo * STeo	GUUGATCTGTA GCAGCAGCT	SnRSO SSSSS RSSSSR nSO nSS
WV-21403	mG * S mU * S mU * S mG * S mA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * R m5Ceon001RAeon001RGeon001 R m5Ceo * STeo	GUUGATCTGTA GCAGCAGCT	SSSSS SSSSR SSSSR nRnRnRS
WV-21404	mG * S mUn001R mU * S mGn001R mA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * R m5Ceon001RAeoGeon001R m5Ceo * STeo	GUUGATCTGTA GCAGCAGCT	SnRSnR SSSSS RSSSSR nRnRS
WV-21405	mG * S mUn001R mU mGn001R mA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * R m5Ceon001RAeoGeon001R m5Ceo * STeo	GUUGATCTGTA GCAGCAGCT	SnRnR SSSSS RSSSSR nRnRS

WV-21406	mG * S mUn001R mU mGn001R mA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * R m5CeoAeoGeon001R m5Ceo * STeo	GUUGATCTGTA GCAGCAGCT	SnROnR SSSSS RSSSSR OOnRS
WV-21407	mG * S mU * S mU * S mG * S mA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * ST * SA * SG * R m5Ceon001RAeon001RGeon001 R m5Ceo * STeo	GUUGATCTGTA GTAGCAGCT	SSSSS SSSSR SSSSR nRnRnRS
WV-21408	mG * S mU * S mUn001R mG * S mA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * R m5CeoAeoGeon001R m5Ceo * STeo	GUUGATCTGTA GCAGCAGCT	SSnR SSSSS SRSSSSR OOnRS
WV-21409	mG * S mU * S mUn001R mG * S mA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * R m5Ceon001RAeoGeo m5Ceo * STeo	GUUGATCTGTA GCAGCAGCT	SSnR SSSSS SRSSSSR nROOS
WV-21410	mG * S mUn001R mUn001R mGn001R mA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * R m5Ceon001RAeon001RGeon001 R m5Ceo * STeo	GUUGATCTGTA GCAGCAGCT	SnRnRnR SSSSS RSSSSR nRnRnRS
WV-21411	mG * S mUn001R mUn001R mGn001R mA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * ST * SA * SG * R m5Ceon001RAeon001RGeon001 R m5Ceo * STeo	GUUGATCTGTA GTAGCAGCT	SnRnRnR SSSSS RSSSSR nRnRnRS

WV-21412	mG * S mUn001R mU * S mG mA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * R m5Ceon001RAeoGeon001R m5Ceo * STeo	GUUGATCTGTA GCAGCAGCT	SnRSO SSSSS RSSSSR nROnRS
WV-12282	mG * SmU * SmU * SmG * SmA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * Rm5CeoAeoGeom5Ceo * STeo	GUUGATCTGTA GCAGCAGCT	SSSSS SSSSR SSSSR OOOS
WV-14914	mG * SmU * SmU * SmG * SmA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * Rm5Ceon001Aeon001Geon001m 5Ceo * STeo	GUUGATCTGTA GCAGCAGCT	SSSSS SSSSR SSSSR nXnXnXS
WV-12283	mG * SmU * SmU * SmG * SmA * ST * SC * ST * SG * ST * SA * RG * SC * SA * SG * Rm5CeoAeoGeom5Ceo * STeo	GUUGATCTGTA GCAGCAGCT	SSSSS SSSSR RSSSR00OS
WV-12281	mG * SmU * SmU * SmG * SmA * ST * SC * ST * SG * RT * SA * SG * SC * SA * SG * Rm5CeoAeoGeom5Ceo * STeo	GUUGATCTGTA GCAGCAGCT	SSSSS SSSRSSSS ROOS
WV-15080	mG * SmU * SmU * SmG * SmA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * RC * SA * SG * Rm5Ceon001Aeon001Geon001m 5Ceo * STeo	GUUGATCTGTA GCAGCAGCT	SSSSS SSSSR SRSSRnXnXnXS
WV-17777	mG * SmU * SmUn001mG * SmA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * Rm5CeoAeoGeom5Ceo * STeo	GUUGATCTGTA GCAGCAGCT	SSnXSSSSS SRSSSSR OOOS

WV-17778	mG * SmU * SmU * SmG * SmA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * Rm5CeoAeon001Geom5Ceo * STeo	GUUGATCTGTA GCAGCAGCT	SSSSS SSSSR SSSSR OnXOS
WV-17779	mG * SmU * SmUn001mG * SmA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * Rm5CeoAeon001Geom5Ceo * STeo	GUUGATCTGTA GCAGCAGCT	SSnXSSSSS SRSSSR OnXOS
WV-17780	mG * SmUn001mU * SmGn001mA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * Rm5CeoAeoGeom5Ceo * STeo	GUUGATCTGTA GCAGCAGCT	SnXSnXSSSSS RSSSR OOOS
WV-17781	mG * SmU * SmU * SmG * SmA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * Rm5Ceon001AeoGeon001m5Ceo * STeo	GUUGATCTGTA GCAGCAGCT	SSSSS SSSSR SSSSR nXOnXS
WV-17782	mG * SmUn001mU * SmGn001mA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * Rm5Ceon001AeoGeon001m5Ceo * STeo	GUUGATCTGTA GCAGCAGCT	SnXSnXSSSSS RSSSR nXOnXS
WV-14083	Teo * RTeoGeoAeoTeo * RC * ST * SG * ST * SA * RG * SC * SA * SG * SC * RAeo * SmG * SmC * SmU * SmU	TTGATCTGTA GCAGCAGCUU	ROORSSSSR SSSSR SSSS
WV-14084	Geo * RTeoTeoGeoAeo * RT * SC * ST * SG * ST * SA * RG * SC * SA * SG * Rm5Ceo * SmA * SmG * SmC * SmU	GTTGATCTGTA GCAGCAGCU	ROORSSSSS RSSSRSSSS
WV-14085	Geo * RGeoTeoTeoGeo * RA * ST * SC * ST * SG * ST * SA * RG * SC * SA * RGeo * SmC * SmA * SmG * SmC	GGTTGATCTGTA GCAGCAGC	ROORSSSSS SRSSSRSSSS

WV-14098	mG * SmU * SmU * SmG * SAeo * RT * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * Rm5CeoAeoGeom5Ceo * STeo	GUUGATCTGTA GCAGCAGCT	SSSSR SSSSR SSSSR OOOS
WV-14096	Geo * RTeoTeoGeoAeo * RT * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * Rm5Ceo * SmA * SmG * SmC * SmU	GTTGATCTGTA GCAGCAGCU	ROORSSSSR SSSSR SSSS
WV-13628	m5lC * Aeo * m5lC * Aeo * Aeo * G * G * G * C * G * C * A * G * A * C * Teo * Teo * m5lC * m5Ceo * lA	CACAAGGGCGC AGACTTCCA	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-21447	mG * SmU * SmUmG * SmA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * Rm5Ceon001RAeon001RGeon001Rm5Ceo * STeo	GUUGATCTGT AGCAGCAGCT	SSOSS SSSSR SSSS RnRnRnRS
WV-21448	mG * SmU * SmUmG * SmA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * ST * SA * SG * Rm5Ceon001RAeon001RGeon001Rm5Ceo * STeo	GUUGATCTGT AGTAGCAGCT	SSOSS SSSSR SSSS RnRnRnRS
WV-21449	mG * SmU * SmUmG * SmA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * Rm5Ceon001SAeon001SGeon001Sm5Ceo * STeo	GUUGATCTGT AGCAGCAGCT	SSOSS SSSSR SSSS RnSnSnSS
WV-21450	mG * SmU * SmUmG * SmA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * ST * SA * SG * Rm5Ceon001SAeon001SGeon001Sm5Ceo * STeo	GUUGATCTGT AGTAGCAGCT	SSOSS SSSSR SSSS RnSnSnSS
WV-21465	mG * SmGmCmAmC * SA * RA * SG * SG * SG * SC * SA * SC * RA * SG * SmAmCmUmU * SmC	GGCACAAGGG CACAGACUUC	SOOS RSSSS SSRSSOOS

WV-21466	mG * SmGmCmAmC * SA * SA * RG * SG * SG * SC * SA * SC * RA * SG * SmAmCmUmU * SmC	GGCACAAGGG CACAGACUUC	S00OS SRSSSS SRSS00OS
WV-21467	mG * SmGmCmAmC * SA * SA * SG * RG * SG * SC * SA * SC * RA * SG * SmAmCmUmU * SmC	GGCACAAGGG CACAGACUUC	S00OS SSRSSSS RSS00OS
WV-21468	mG * SmGmCmAmC * SA * SA * SG * SG * RG * SC * SA * SC * RA * SG * SmAmCmUmU * SmC	GGCACAAGGG CACAGACUUC	S00OS SSSRSSR SS00OS
WV-21469	mG * SmGmCmAmC * SA * SA * SG * SG * SG * RC * SA * SC * RA * SG * SmAmCmUmU * SmC	GGCACAAGGG CACAGACUUC	S00OS SSSSR SSRSS00OS
WV-21470	mG * SmGmCmAmC * SA * SA * SG * SG * SG * SC * SA * RC * RA * SG * SmAmCmUmU * SmC	GGCACAAGGG CACAGACUUC	S00OS SSSSS SR RSS00OS
WV-21471	mG * SmGmCmAmC * SA * SA * SG * SG * SG * SC * SA * SC * RA * RG * SmAmCmUmU * SmC	GGCACAAGGG CACAGACUUC	S00OS SSSSS SSR RS00OS
WV-21472	mG * SmGmCmAmC * SA * SA * SG * SG * SG * SC * SA * SC * RA * SG * RmAmCmUmU * SmC	GGCACAAGGG CACAGACUUC	S00OS SSSSS SSR SRO0OS
WV-21474	mG * SmUmGmCmA * SC * RA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	GUGCACACAG TAGATGAGGG	S00OS RSSSS SSRSS00OS
WV-21475	mG * SmUmGmCmA * SC * SA * RC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	GUGCACACAG TAGATGAGGG	S00OS SRSSSS SRSS00OS
WV-21476	mG * SmUmGmCmA * SC * SA * SC * RA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	GUGCACACAG TAGATGAGGG	S00OS SSRSSSS RSS00OS
WV-21477	mG * SmUmGmCmA * SC * SA * SC * SA * RG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	GUGCACACAG TAGATGAGGG	S00OS SSSRSSR SS00OS
WV-21478	mG * SmUmGmCmA * SC * SA * SC * SA * SG * RT * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	GUGCACACAG TAGATGAGGG	S00OS SSSSR SSRSS00OS

WV-21479	mG * SmUmGmCmA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * RA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	GUGCACACAG TAGATGAGGG	SOOOS SSSSS R SRSSOOOS
WV-21480	mG * SmUmGmCmA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * RG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	GUGCACACAG TAGATGAGGG	SOOOS SSSSS SR RSSOOOS
WV-21481	mG * SmUmGmCmA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * RT * SmGmAmGmG * SmG	GUGCACACAG TAGATGAGGG	SOOOS SSSSS SSR RSOOOS
WV-21482	mG * SmUmGmCmA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * RmGmAmGmG * SmG	GUGCACACAG TAGATGAGGG	SOOOS SSSSS SSR SROOOS
WV-21527	mGmGmCmAmC * SA * SA * SG * SG * SG * SC * SA * SC * RA * SG * SmAmCmUmU * SmC	GGCACAAGGG CACAGACUUC	OOOSSSSS SSSR SSOOOS
WV-21528	mG * SmGmCmAmC * SA * SA * SA * SG * SG * SG * SC * SA * SC * RA * SG * SmAmCmUmU * SmC	GGCACAAAGG GCACAGACUUC	SOOOS SSSSS SSSR SSOOOS
WV-21529	mGmUmGmCmA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	GUGCACACAG TAGATGAGGG	OOOSSSSS SSSR SSOOOS
WV-21530	mG * SmUmGmCmA * SA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	GUGCAACACA GTAGATGAGGG	SOOOS SSSSS SSSR SSOOOS
WV-21531	A * SA * SG * SG * SG * SC * SA * SC * RA * SG * SmAmCmUmU * SmC	AAGGGCACAG ACUUC	SSSSS SSR SSOOOS
WV-21532	A * SG * SG * SG * SC * SA * SC * RA * SG * SmAmCmUmU * SmC	AGGGCACAGA CUUC	SSSSS SR SSOOOS
WV-21533	G * SG * SG * SC * SA * SC * RA * SG * SmAmCmUmU * SmC	GGGCACAGAC UUC	SSSSS R SSOOOS
WV-21534	G * SG * SC * SA * SC * RA * SG * SmAmCmUmU * SmC	GGCACAGACU UC	SSSSR SSOOOS
WV-21535	G * SC * SA * SC * RA * SG * SmAmCmUmU * SmC	GCACAGACUU C	SSSRSSOOOS
WV-21536	C * SA * SC * RA * SG * SmAmCmUmU * SmC	CACAGACUUC	SSRSSOOOS

WV-21537	A * SC * RA * SG * SmAmCmUmU * SmC	ACAGACUUC	SRSSOOOS
WV-21538	C * RA * SG * SmAmCmUmU * SmC	CAGACUUC	RSSOOOS
WV-21539	A * SG * SmAmCmUmU * SmC	AGACUUC	SSOOOS
WV-21540	G * SmAmCmUmU * SmC	GACUUC	SOOOS
WV-21541	mC * RA * SA * SG * SG * SG * SC * SA * SC * RA * SG * SmAmCmUmU * SmC	CAAGGCACAG ACUUC	RSSSS SSSRSSOOOS
WV-21542	A * RA * SG * SG * SG * SC * SA * SC * RA * SG * SmAmCmUmU * SmC	AAGGCACAG ACUUC	RSSSS SSRSSOOOS
WV-21543	A * RG * SG * SG * SC * SA * SC * RA * SG * SmAmCmUmU * SmC	AGGCACAGA CUUC	RSSSS SRSSOOOS
WV-21544	G * RG * SG * SC * SA * SC * RA * SG * SmAmCmUmU * SmC	GGCAGACAG UUC	RSSSS RSSOOOS
WV-21545	G * RG * SC * SA * SC * RA * SG * SmAmCmUmU * SmC	GGCAGACAG UC	RSSSR SSOOOS
WV-21546	G * RC * SA * SC * RA * SG * SmAmCmUmU * SmC	GCACAGACUU C	RSSRS SOOOS
WV-21547	C * RA * SC * RA * SG * SmAmCmUmU * SmC	CACAGACUUC	RSRSSOOOS
WV-21548	A * RC * RA * SG * SmAmCmUmU * SmC	ACAGACUUC	RRSSOOOS
WV-21549	C * SA * SG * SmAmCmUmU * SmC	CAGACUUC	SSSOOOS
WV-21550	A * RG * SmAmCmUmU * SmC	AGACUUC	RSOOOS
WV-21551	G * RmAmCmUmU * SmC	GACUUC	ROOOS
WV-22213	Teo * Sm5Ceon001Teon001m5Ceon001m5Ceo * RA * ST * ST * RC * ST * SA * ST * SC * RT * ST * SAeo * SmU * SmG * SmU * SmU	TCTCCATTCT ATCTTAUGUU	SnXnXnXRS SRS SSS RSSSS SS
WV-22920	m5Ceo * SAeom5CeoAeoGeo * RT * RA * SG * SA * ST * SG * SA * SG * SG * SG * SAeoGeom5CeoAeo * SGeo	CACAGTAGATGAGGGAGCAG	SOOOR RSSSS SSSSS OOOS
WV-22921	m5Ceo * SAeom5CeoAeoGeo * RT * SA * RG * SA * ST * SG * SA * SG * SG * SG * SAeoGeom5CeoAeo * SGeo	CACAGTAGATGAGGGAGCAG	SOOOR SRSSS SSSSS OOOS

WV-22922	m5Ceo * SAeom5CeoAeoGeo * RT * SA * SG * RA * ST * SG * SA * SG * SG * SG * SAeoGeom5CeoAeo * SGeo	CACAGTAGATGAGGGAGCAG	S00OR SSRSS SSSSS 00OS
WV-22923	Aeo * Sm5CeoAeom5CeoAeo * RG * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SA * SG * SG * SGeoAeoGeom5Ceo * SAeo	ACACAGTAGATGAGGGAGCA	S00OR SRSSS SSSSS 00OS
WV-22924	Aeo * Sm5CeoAeom5CeoAeo * RG * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SA * SG * SG * SGeoAeoGeom5Ceo * SAeo	ACACAGTAGATGAGGGAGCA	S00OR SSRSS SSSSS 00OS
WV-22925	Aeo * Sm5CeoAeom5CeoAeo * RG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SA * SG * SG * SGeoAeoGeom5Ceo * SAeo	ACACAGTAGATGAGGGAGCA	S00OR SSSRS SSSSS 00OS
WV-22926	m5Ceo * SAeom5CeoAeom5Ceo * RA * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SA * SG * SGeoGeoAeoGeo * Sm5Ceo	CACACAGTAGATGAGGGAGC	S00OR SSRSS SSSSS 00OS
WV-22927	m5Ceo * SAeom5CeoAeom5Ceo * RA * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SA * SG * SGeoGeoAeoGeo * Sm5Ceo	CACACAGTAGATGAGGGAGC	S00OR SSSRS SSSSS 00OS
WV-22928	m5Ceo * SAeom5CeoAeom5Ceo * RA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SA * SG * SGeoGeoAeoGeo * Sm5Ceo	CACACAGTAGATGAGGGAGC	S00OR SSSSR SSSSS 00OS
WV-22929	Geo * Sm5CeoAeom5CeoAeo * Rm5C * SA * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SA * SGeoGeoGeoAeo * SGeo	GCACACAGTAGATGAGGGAG	S00OR SSSRS SSSSS 00OS
WV-22930	Geo * Sm5CeoAeom5CeoAeo * Rm5C * SA * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SA * SGeoGeoGeoAeo * SGeo	GCACACAGTAGATGAGGGAG	S00OR SSSSR SSSSS 00OS
WV-22931	Geo * Sm5CeoAeom5CeoAeo * Rm5C * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SA * SGeoGeoGeoAeo * SGeo	GCACACAGTAGATGAGGGAG	S00OR SSSSS RSSSS 00OS
WV-22932	Teo * SGeom5CeoAeom5Ceo * RA * Sm5C * SA * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SAeoGeoGeoGeo * SAeo	TGCACACAGTAGATGAGGGA	S00OR SSSSR SSSSS 00OS

WV-22933	Teo * SGeom5CeoAeom5Ceo * RA * Sm5C * SA * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SAeoGeoGeoGeo * SAeo	TGCACACAGTAGATGAGGGA	S00OR SSSSS RSSSS 00OS
WV-22934	Teo * SGeom5CeoAeom5Ceo * RA * Sm5C * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SAeoGeoGeoGeo * SAeo	TGCACACAGTAGATGAGGGA	S00OR SSSSS SRSSS 00OS
WV-22935	Geo * STeoGeom5CeoAeo * Rm5C * SA * Sm5C * SA * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SGeoAeoGeoGeo * SGeo	GTGCACACAGTAGATGAGGG	S00OR SSSSS RSSSS 00OS
WV-22936	Geo * STeoGeom5CeoAeo * Rm5C * SA * Sm5C * SA * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SGeoAeoGeoGeo * SGeo	GTGCACACAGTAGATGAGGG	S00OR SSSSS SRSSS 00OS
WV-22937	Geo * STeoGeom5CeoAeo * Rm5C * SA * Sm5C * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SGeoAeoGeoGeo * SGeo	GTGCACACAGTAGATGAGGG	S00OR SSSSS SSRSS 00OS
WV-22938	m5Ceo * SAeom5CeoAeoGeo * RT * RA * SG * SA * ST * SG * SA * SG * SG * SG * SmA * SmG * SmC * SmA * SmG	CACAGTAGATGAGGGAGCAG	S00OR RSSSS SSSSS SSSS
WV-22939	m5Ceo * SAeom5CeoAeoGeo * RT * SA * RG * SA * ST * SG * SA * SG * SG * SG * SmA * SmG * SmC * SmA * SmG	CACAGTAGATGAGGGAGCAG	S00OR SRSSS SSSSS SSSS
WV-22940	m5Ceo * SAeom5CeoAeoGeo * RT * SA * SG * RA * ST * SG * SA * SG * SG * SG * SmA * SmG * SmC * SmA * SmG	CACAGTAGATGAGGGAGCAG	S00OR SSRSS SSSSS SSSS
WV-22941	Aeo * Sm5CeoAeom5CeoAeo * RG * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SA * SG * SG * SmG * SmA * SmG * SmC * SmA	ACACAGTAGATGAGGGAGCA	S00OR SRSSS SSSSS SSSS

WV-22942	Aeo * Sm5CeoAeom5CeoAeo * RG * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SA * SG * SG * SmG * SmA * SmG * SmC * SmA	ACACAGTAGATGAGGGAGCA	S00OR SSRSS SSSSS SSSS
WV-22943	Aeo * Sm5CeoAeom5CeoAeo * RG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SA * SG * SG * SmG * SmA * SmG * SmC * SmA	ACACAGTAGATGAGGGAGCA	S00OR SSSRS SSSSS SSSS
WV-22944	m5Ceo * SAeom5CeoAeom5Ceo * RA * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SA * SG * SmG * SmG * SmA * SmG * SmC	CACACAGTAGATGAGGGAGC	S00OR SSRSS SSSSS SSSS
WV-22945	m5Ceo * SAeom5CeoAeom5Ceo * RA * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SA * SG * SmG * SmG * SmA * SmG * SmC	CACACAGTAGATGAGGGAGC	S00OR SSSRS SSSSS SSSS
WV-22946	m5Ceo * SAeom5CeoAeom5Ceo * RA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SA * SG * SmG * SmG * SmA * SmG * SmC	CACACAGTAGATGAGGGAGC	S00OR SSSSR SSSSS SSSS
WV-22947	Geo * Sm5CeoAeom5CeoAeo * Rm5C * SA * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SA * SmG * SmG * SmG * SmA * SmG	GCACACAGTAGATGAGGGAG	S00OR SSSRS SSSSS SSSS
WV-22948	Geo * Sm5CeoAeom5CeoAeo * Rm5C * SA * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SA * SmG * SmG * SmG * SmA * SmG	GCACACAGTAGATGAGGGAG	S00OR SSSSR SSSSS SSSS
WV-22949	Geo * Sm5CeoAeom5CeoAeo * Rm5C * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SA * SmG * SmG * SmG * SmA * SmG	GCACACAGTAGATGAGGGAG	S00OR SSSSS RSSSS SSSS
WV-22950	Teo * SGeom5CeoAeom5Ceo * RA * Sm5C * SA * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SmA * SmG * SmG * SmG * SmA	TGCACACAGTAGATGAGGGA	S00OR SSSSR SSSSS SSSS

WV-22951	Teo * SGeom5CeoAeom5Ceo * RA * Sm5C * SA * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SmA * SmG * SmG * SmG * SmA	TGCACACAGTAGATGAGGGA	S00OR SSSSS RSSSS SSSS
WV-22952	Teo * SGeom5CeoAeom5Ceo * RA * Sm5C * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SmA * SmG * SmG * SmG * SmA	TGCACACAGTAGATGAGGGA	S00OR SSSSS SRSSS SSSS
WV-22953	Geo * STeoGeom5CeoAeo * Rm5C * SA * Sm5C * SA * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SmG * SmA * SmG * SmG * SmG	GTGCACACAGTAGATGAGGG	S00OR SSSSS RSSSS SSSS
WV-22954	Geo * STeoGeom5CeoAeo * Rm5C * SA * Sm5C * SA * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SmG * SmA * SmG * SmG * SmG	GTGCACACAGTAGATGAGGG	S00OR SSSSS SRSSS SSSS
WV-22955	Geo * STeoGeom5CeoAeo * Rm5C * SA * Sm5C * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmG * SmA * SmG * SmG * SmG	GTGCACACAGTAGATGAGGG	S00OR SSSSS SSRSS SSSS
WV-22956	mC * SmA * SmC * SmA * SmG * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SA * SG * SG * SG * SAeoGeom5CeoAeo * SGeo	CACAGTAGATGAGGGAGCAG	SSSSS RSSSS SSSSS 00OS
WV-22957	mC * SmA * SmC * SmA * SmG * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SA * SG * SG * SG * SAeoGeom5CeoAeo * SGeo	CACAGTAGATGAGGGAGCAG	SSSSS SRSSS SSSSS 00OS
WV-22958	mC * SmA * SmC * SmA * SmG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SA * SG * SG * SG * SAeoGeom5CeoAeo * SGeo	CACAGTAGATGAGGGAGCAG	SSSSS SSRSS SSSSS 00OS
WV-22959	mA * SmC * SmA * SmC * SmA * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SA * SG * SG * SGeoAeoGeom5Ceo * SAeo	ACACAGTAGATGAGGGAGCA	SSSSS SRSSS SSSSS 00OS
WV-22960	mA * SmC * SmA * SmC * SmA * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SA * SG * SG * SGeoAeoGeom5Ceo * SAeo	ACACAGTAGATGAGGGAGCA	SSSSS SSRSS SSSSS 00OS

WV-22961	mA * SmC * SmA * SmC * SmA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SA * SG * SG * SGeoAeoGeom5Ceo * SAeo	ACACAGTAGATGAGGGAGCA	SSSSS SSSRS SSSSS 00OS
WV-22962	mC * SmA * SmC * SmA * SmC * SA * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SA * SG * SGeoGeoAeoGeo * Sm5Ceo	CACACAGTAGATGAGGGAGC	SSSSS SSRSS SSSSS 00OS
WV-22963	mC * SmA * SmC * SmA * SmC * SA * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SA * SG * SGeoGeoAeoGeo * Sm5Ceo	CACACAGTAGATGAGGGAGC	SSSSS SSSRS SSSSS 00OS
WV-22964	mC * SmA * SmC * SmA * SmC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SA * SG * SGeoGeoAeoGeo * Sm5Ceo	CACACAGTAGATGAGGGAGC	SSSSS SSSSR SSSSS 00OS
WV-22965	mG * SmC * SmA * SmC * SmA * Sm5C * SA * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SA * SGeoGeoGeoAeo * SGeo	GCACACAGTAGATGAGGGAG	SSSSS SSSRS SSSSS 00OS
WV-22966	mG * SmC * SmA * SmC * SmA * Sm5C * SA * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SA * SGeoGeoGeoAeo * SGeo	GCACACAGTAGATGAGGGAG	SSSSS SSSSR SSSSS 00OS
WV-22967	mG * SmC * SmA * SmC * SmA * Sm5C * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SA * SGeoGeoGeoAeo * SGeo	GCACACAGTAGATGAGGGAG	SSSSS SSSSS RSSSS 00OS
WV-22968	mU * SmG * SmC * SmA * SmC * SA * Sm5C * SA * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SAeoGeoGeoGeo * SAeo	UGCACACAGTAGATGAGGGGA	SSSSS SSSSR SSSSS 00OS
WV-22969	mU * SmG * SmC * SmA * SmC * SA * Sm5C * SA * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SAeoGeoGeoGeo * SAeo	UGCACACAGTAGATGAGGGGA	SSSSS SSSSS RSSSS 00OS
WV-22970	mU * SmG * SmC * SmA * SmC * SA * Sm5C * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SAeoGeoGeoGeo * SAeo	UGCACACAGTAGATGAGGGGA	SSSSS SSSSS SRSSS 00OS

WV-22971	mG * SmU * SmG * SmC * SmA * Sm5C * SA * Sm5C * SA * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SGeoAeoGeoGeo * SGeo	GUGCACACAGTAGATGAGGG	SSSSS SSSSS RSSSS OOS
WV-22972	mG * SmU * SmG * SmC * SmA * Sm5C * SA * Sm5C * SA * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SGeoAeoGeoGeo * SGeo	GUGCACACAGTAGATGAGGG	SSSSS SSSSS SRSSS OOS
WV-22973	mG * SmU * SmG * SmC * SmA * Sm5C * SA * Sm5C * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SGeoAeoGeoGeo * SGeo	GUGCACACAGTAGATGAGGG	SSSSS SSSSS SSRSS OOS
WV-22974	m5Ceo * SAeon001m5Ceon001Aeon001Geo * RT * RA * SG * SA * ST * SG * SA * SG * SG * SG * SAeoGeom5CeoAeo * SGeo	CACAGTAGATGAGGGAGCAG	SnXnXnXR RSSSS SSSSS OOS
WV-22975	m5Ceo * SAeon001m5Ceon001Aeon001Geo * RT * SA * RG * SA * ST * SG * SA * SG * SG * SG * SAeoGeom5CeoAeo * SGeo	CACAGTAGATGAGGGAGCAG	SnXnXnXR SRSSS SSSSS OOS
WV-22976	m5Ceo * SAeon001m5Ceon001Aeon001Geo * RT * SA * SG * RA * ST * SG * SA * SG * SG * SG * SAeoGeom5CeoAeo * SGeo	CACAGTAGATGAGGGAGCAG	SnXnXnXR SSRSS SSSSS OOS
WV-22977	Aeo * Sm5Ceon001Aeon001m5Ceon001Aeo * RG * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SA * SG * SG * SGeoAeoGeom5Ceo * SAeo	ACACAGTAGATGAGGGAGCA	SnXnXnXR SRSSS SSSSS OOS
WV-22978	Aeo * Sm5Ceon001Aeon001m5Ceon001Aeo * RG * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SA * SG * SG * SGeoAeoGeom5Ceo * SAeo	ACACAGTAGATGAGGGAGCA	SnXnXnXR SSRSS SSSSS OOS
WV-22979	Aeo * Sm5Ceon001Aeon001m5Ceon001Aeo * RG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SA * SG * SG * SGeoAeoGeom5Ceo * SAeo	ACACAGTAGATGAGGGAGCA	SnXnXnXR SSSRS SSSSS OOS

WV-22980	m5Ceo * SAeon001m5Ceon001Aeon001m5Ceo * RA * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SA * SG * SGeoGeoAeoGeo * Sm5Ceo	CACACAGTAGATGAGGGAGC	SnXnXnXR SSRSS SSSSS OOOS
WV-22981	m5Ceo * SAeon001m5Ceon001Aeon001m5Ceo * RA * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SA * SG * SGeoGeoAeoGeo * Sm5Ceo	CACACAGTAGATGAGGGAGC	SnXnXnXR SSRSR SSSSS OOOS
WV-22982	m5Ceo * SAeon001m5Ceon001Aeon001m5Ceo * RA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SA * SG * SGeoGeoAeoGeo * Sm5Ceo	CACACAGTAGATGAGGGAGC	SnXnXnXR SSSSR SSSSS OOOS
WV-22983	Geo * Sm5Ceon001Aeon001m5Ceon001Aeo * Rm5C * SA * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SA * SGeoGeoGeoAeo * SGeo	GCACACAGTAGATGAGGGAG	SnXnXnXR SSRSR SSSSS OOOS
WV-22984	Geo * Sm5Ceon001Aeon001m5Ceon001Aeo * Rm5C * SA * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SA * SGeoGeoGeoAeo * SGeo	GCACACAGTAGATGAGGGAG	SnXnXnXR SSSSR SSSSS OOOS
WV-22985	Geo * Sm5Ceon001Aeon001m5Ceon001Aeo * Rm5C * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SA * SGeoGeoGeoAeo * SGeo	GCACACAGTAGATGAGGGAG	SnXnXnXR SSSSS RSSSS OOOS
WV-22986	Teo * SGeon001m5Ceon001Aeon001m5Ceo * RA * Sm5C * SA * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SAeoGeoGeoGeo * SAeo	TGCACACAGTAGATGAGGGA	SnXnXnXR SSSSR SSSSS OOOS

WV-22987	Teo * SGeon001m5Ceon001Aeon001m5Ceo * RA * Sm5C * SA * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SAeoGeoGeoGeo * SAeo	TGCACACAGTAGATGAGGGA	SnXnXnXR SSSSS RSSSS OOOS
WV-22988	Teo * SGeon001m5Ceon001Aeon001m5Ceo * RA * Sm5C * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SAeoGeoGeoGeo * SAeo	TGCACACAGTAGATGAGGGA	SnXnXnXR SSSSS SRSSS OOOS
WV-22989	Geo * STeon001Geon001m5Ceon001Aeo * Rm5C * SA * Sm5C * SA * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SGeoAeoGeoGeo * SGeo	GTGCACACAGTAGATGAGGG	SnXnXnXR SSSSS RSSSS OOOS
WV-22990	Geo * STeon001Geon001m5Ceon001Aeo * Rm5C * SA * Sm5C * SA * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SGeoAeoGeoGeo * SGeo	GTGCACACAGTAGATGAGGG	SnXnXnXR SSSSS SRSSS OOOS
WV-22991	Geo * STeon001Geon001m5Ceon001Aeo * Rm5C * SA * Sm5C * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SGeoAeoGeoGeo * SGeo	GTGCACACAGTAGATGAGGG	SnXnXnXR SSSSS SSRSS OOOS
WV-22992	m5Ceo * SAeom5CeoAeoGeo * RT * RA * SG * SA * ST * SG * SA * SG * SG * SG * SAeon001Geon001m5Ceon001Aeo * SGeo	CACAGTAGATGAGGGAGCAG	SOOOR RSSSS SSSSS nXnXnXS
WV-22993	m5Ceo * SAeom5CeoAeoGeo * RT * SA * RG * SA * ST * SG * SA * SG * SG * SG * SAeon001Geon001m5Ceon001Aeo * SGeo	CACAGTAGATGAGGGAGCAG	SOOOR SRSSS SSSSS nXnXnXS
WV-22994	m5Ceo * SAeom5CeoAeoGeo * RT * SA * SG * RA * ST * SG * SA * SG * SG * SG * SAeon001Geon001m5Ceon001Aeo * SGeo	CACAGTAGATGAGGGAGCAG	SOOOR SSRSS SSSSS nXnXnXS
WV-22995	Aeo * Sm5CeoAeom5CeoAeo * RG * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SA * SG * SG * SGeon001Aeon001Geon001m5Ceo * SAeo	ACACAGTAGATGAGGGAGCA	SOOOR SRSSS SSSSS nXnXnXS

WV-22996	Aeo * Sm5CeoAeom5CeoAeo * RG * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SA * SG * SG * SGeon001Aeon001Geon001m5Ceo * SAeo	ACACAGTAGATGAGGGAGCA	SOOR SSRSS SSSSS nXnXnXS
WV-22997	Aeo * Sm5CeoAeom5CeoAeo * RG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SA * SG * SG * SGeon001Aeon001Geon001m5Ceo * SAeo	ACACAGTAGATGAGGGAGCA	SOOR SSRSS SSSSS nXnXnXS
WV-22998	m5Ceo * SAeom5CeoAeom5Ceo * RA * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SA * SG * SGeon001Geon001Aeon001Geo * Sm5Ceo	CACACAGTAGATGAGGGAGC	SOOR SSRSS SSSSS nXnXnXS
WV-22999	m5Ceo * SAeom5CeoAeom5Ceo * RA * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SA * SG * SGeon001Geon001Aeon001Geo * Sm5Ceo	CACACAGTAGATGAGGGAGC	SOOR SSRSS SSSSS nXnXnXS
WV-23000	m5Ceo * SAeom5CeoAeom5Ceo * RA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SA * SG * SGeon001Geon001Aeon001Geo * Sm5Ceo	CACACAGTAGATGAGGGAGC	SOOR SSRSS SSSSS nXnXnXS
WV-23001	Geo * Sm5CeoAeom5CeoAeo * Rm5C * SA * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SA * SGeon001Geon001Geon001Aeo * SGeo	GCACACAGTAGATGAGGGAG	SOOR SSRSS SSSSS nXnXnXS
WV-23002	Geo * Sm5CeoAeom5CeoAeo * Rm5C * SA * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SA * SGeon001Geon001Geon001Aeo * SGeo	GCACACAGTAGATGAGGGAG	SOOR SSRSS SSSSS nXnXnXS
WV-23003	Geo * Sm5CeoAeom5CeoAeo * Rm5C * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SA * SGeon001Geon001Geon001Aeo * SGeo	GCACACAGTAGATGAGGGAG	SOOR SSRSS RSSSS nXnXnXS
WV-23004	Teo * SGeom5CeoAeom5Ceo * RA * Sm5C * SA * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SAeon001Geon001Geon001Geo * SAeo	TGCACACAGTAGATGAGGGA	SOOR SSRSS SSSSS nXnXnXS

WV-23005	Teo * SGeom5CeoAeom5Ceo * RA * Sm5C * SA * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SAeon001Geon001Geon001Geo * SAeo	TGCACACAGTAGATGAGGGA	SOOR SSSS RSSSS nXnXnXS
WV-23006	Teo * SGeom5CeoAeom5Ceo * RA * Sm5C * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SAeon001Geon001Geon001Geo * SAeo	TGCACACAGTAGATGAGGGA	SOOR SSSS SRSSS nXnXnXS
WV-23007	Geo * STeoGeom5CeoAeo * Rm5C * SA * Sm5C * SA * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SGeon001Aeon001Geon001Geo * SGeo	GTGCACACAGTAGATGAGGG	SOOR SSSS RSSSS nXnXnXS
WV-23008	Geo * STeoGeom5CeoAeo * Rm5C * SA * Sm5C * SA * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SGeon001Aeon001Geon001Geo * SGeo	GTGCACACAGTAGATGAGGG	SOOR SSSS SRSSS nXnXnXS
WV-23009	Geo * STeoGeom5CeoAeo * Rm5C * SA * Sm5C * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SGeon001Aeon001Geon001Geo * SGeo	GTGCACACAGTAGATGAGGG	SOOR SSSS SSRSS nXnXnXS
WV-23010	m5Ceo * SAeon001m5Ceon001Aeon001Geo * RT * RA * SG * SA * ST * SG * SA * SG * SG * SG * SmA * SmG * SmC * SmA * SmG	CACAGTAGATGAGGGAGCAG	SnXnXnXR RSSSS SSSSS SSSS
WV-23011	m5Ceo * SAeon001m5Ceon001Aeon001Geo * RT * SA * RG * SA * ST * SG * SA * SG * SG * SG * SmA * SmG * SmC * SmA * SmG	CACAGTAGATGAGGGAGCAG	SnXnXnXR SRSSS SSSSS SSSS
WV-23012	m5Ceo * SAeon001m5Ceon001Aeon001Geo * RT * SA * SG * RA * ST * SG * SA * SG * SG * SG * SmA * SmG * SmC * SmA * SmG	CACAGTAGATGAGGGAGCAG	SnXnXnXR SSRSS SSSSS SSSS

WV-23013	Aeo * Sm5Ceon001Aeon001m5Ceon001Aeo * RG * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SA * SG * SG * SmG * SmA * SmG * SmC * SmA	ACACAGTAGATGAGGGAGCA	SnXnXnXR SRSSS SSSSS SSSS
WV-23014	Aeo * Sm5Ceon001Aeon001m5Ceon001Aeo * RG * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SA * SG * SG * SmG * SmA * SmG * SmC * SmA	ACACAGTAGATGAGGGAGCA	SnXnXnXR SSRSS SSSSS SSSS
WV-23015	Aeo * Sm5Ceon001Aeon001m5Ceon001Aeo * RG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SA * SG * SG * SmG * SmA * SmG * SmC * SmA	ACACAGTAGATGAGGGAGCA	SnXnXnXR SSSRS SSSSS SSSS
WV-23016	m5Ceo * SAeon001m5Ceon001Aeon001m5Ceo * RA * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SA * SG * SmG * SmG * SmA * SmG * SmC	CACACAGTAGATGAGGGAGC	SnXnXnXR SSRSS SSSSS SSSS
WV-23017	m5Ceo * SAeon001m5Ceon001Aeon001m5Ceo * RA * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SA * SG * SmG * SmG * SmA * SmG * SmC	CACACAGTAGATGAGGGAGC	SnXnXnXR SSSRS SSSSS SSSS
WV-23018	m5Ceo * SAeon001m5Ceon001Aeon001m5Ceo * RA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SA * SG * SmG * SmG * SmA * SmG * SmC	CACACAGTAGATGAGGGAGC	SnXnXnXR SSSSR SSSSS SSSS
WV-23019	Geo * Sm5Ceon001Aeon001m5Ceon001Aeo * Rm5C * SA * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SA * SmG * SmG * SmG * SmA * SmG	GCACACAGTAGATGAGGGAG	SnXnXnXR SSSRS SSSSS SSSS

WV-23020	Geo * Sm5Ceon001Aeon001m5Ceon001Aeo * Rm5C * SA * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SA * SmG * SmG * SmG * SmA * SmG	GCACACAGTAGATGAGGGAG	SnXnXnXR SSSSR SSSSS SSSS
WV-23021	Geo * Sm5Ceon001Aeon001m5Ceon001Aeo * Rm5C * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SA * SmG * SmG * SmG * SmA * SmG	GCACACAGTAGATGAGGGAG	SnXnXnXR SSSSS RSSSS SSSS
WV-23022	Teo * SGeon001m5Ceon001Aeon001m5Ceo * RA * Sm5C * SA * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SmA * SmG * SmG * SmG * SmA	TGCACACAGTAGATGAGGGA	SnXnXnXR SSSSR SSSSS SSSS
WV-23023	Teo * SGeon001m5Ceon001Aeon001m5Ceo * RA * Sm5C * SA * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SmA * SmG * SmG * SmG * SmA	TGCACACAGTAGATGAGGGA	SnXnXnXR SSSSS RSSSS SSSS
WV-23024	Teo * SGeon001m5Ceon001Aeon001m5Ceo * RA * Sm5C * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SmA * SmG * SmG * SmG * SmA	TGCACACAGTAGATGAGGGA	SnXnXnXR SSSSS SRSSS SSSS
WV-23025	Geo * STeon001Geon001m5Ceon001Aeo * Rm5C * SA * Sm5C * SA * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SmG * SmA * SmG * SmG * SmG	GTGCACACAGTAGATGAGGG	SnXnXnXR SSSSS RSSSS SSSS
WV-23026	Geo * STeon001Geon001m5Ceon001Aeo * Rm5C * SA * Sm5C * SA * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SmG * SmA * SmG * SmG * SmG	GTGCACACAGTAGATGAGGG	SnXnXnXR SSSSS SRSSS SSSS

WV-23027	Geo * STeon001Geon001m5Ceon001Aeo * Rm5C * SA * Sm5C * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmG * SmA * SmG * SmG * SmG	GTGCACACAGTAGATGAGGG	SnXnXnXR SSSSS SSRSS SSSS
WV-23028	mC * SmA * SmC * SmA * SmG * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SA * SG * SG * SG * SAeon001Geon001m5Ceon001Aeo * SGeo	CACAGTAGATGAGGGAGCAG	SSSSS RSSSS SSSSS nXnXnXS
WV-23029	mC * SmA * SmC * SmA * SmG * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SA * SG * SG * SG * SAeon001Geon001m5Ceon001Aeo * SGeo	CACAGTAGATGAGGGAGCAG	SSSSS SRSSS SSSSS nXnXnXS
WV-23030	mC * SmA * SmC * SmA * SmG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SA * SG * SG * SG * SAeon001Geon001m5Ceon001Aeo * SGeo	CACAGTAGATGAGGGAGCAG	SSSSS SSRSS SSSSS nXnXnXS
WV-23031	mA * SmC * SmA * SmC * SmA * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SA * SG * SG * SGeon001Aeon001Geon001m5Ceo * SAeo	ACACAGTAGATGAGGGAGCA	SSSSS SRSSS SSSSS nXnXnXS
WV-23032	mA * SmC * SmA * SmC * SmA * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SA * SG * SG * SGeon001Aeon001Geon001m5Ceo * SAeo	ACACAGTAGATGAGGGAGCA	SSSSS SSRSS SSSSS nXnXnXS
WV-23033	mA * SmC * SmA * SmC * SmA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SA * SG * SG * SGeon001Aeon001Geon001m5Ceo * SAeo	ACACAGTAGATGAGGGAGCA	SSSSS SSRSS SSSSS nXnXnXS

WV-23034	mC * SmA * SmC * SmA * SmC * SA * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SA * SG * SGeon001Geon001Aeon001Geo * Sm5Ceo	CACACAGTAGATGAGGGAGC	SSSSS SSRSS SSSSS nXnXnXS
WV-23035	mC * SmA * SmC * SmA * SmC * SA * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SA * SG * SGeon001Geon001Aeon001Geo * Sm5Ceo	CACACAGTAGATGAGGGAGC	SSSSS SSSRS SSSSS nXnXnXS
WV-23036	mC * SmA * SmC * SmA * SmC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SA * SG * SGeon001Geon001Aeon001Geo * Sm5Ceo	CACACAGTAGATGAGGGAGC	SSSSS SSSSR SSSSS nXnXnXS
WV-23037	mG * SmC * SmA * SmC * SmA * Sm5C * SA * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SA * SGeon001Geon001Geon001Aeo * SGeo	GCACACAGTAGATGAGGGAG	SSSSS SSSRS SSSSS nXnXnXS
WV-23038	mG * SmC * SmA * SmC * SmA * Sm5C * SA * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SA * SGeon001Geon001Geon001Aeo * SGeo	GCACACAGTAGATGAGGGAG	SSSSS SSSSR SSSSS nXnXnXS
WV-23039	mG * SmC * SmA * SmC * SmA * Sm5C * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SA * SGeon001Geon001Geon001Aeo * SGeo	GCACACAGTAGATGAGGGAG	SSSSS SSSSS RSSSS nXnXnXS
WV-23040	mU * SmG * SmC * SmA * SmC * SA * Sm5C * SA * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SAeon001Geon001Geon001Geo * SAeo	UGCACACAGTAGATGAGGGA	SSSSS SSSSR SSSSS nXnXnXS
WV-23041	mU * SmG * SmC * SmA * SmC * SA * Sm5C * SA * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SAeon001Geon001Geon001Geo * SAeo	UGCACACAGTAGATGAGGGA	SSSSS SSSSS RSSSS nXnXnXS

WV-23042	mU * SmG * SmC * SmA * SmC * SA * Sm5C * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SAeon001Geon001Geon001Geo * SAeo	UGCACACAGTAGATGAGGGA	SSSSS SSSSS SRSSS nXnXnXS
WV-23043	mG * SmU * SmG * SmC * SmA * Sm5C * SA * Sm5C * SA * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SGeon001Aeon001Geon001Geo * SGeo	GUGCACACAGTAGATGAGGG	SSSSS SSSSS RSSSS nXnXnXS
WV-23044	mG * SmU * SmG * SmC * SmA * Sm5C * SA * Sm5C * SA * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SGeon001Aeon001Geon001Geo * SGeo	GUGCACACAGTAGATGAGGG	SSSSS SSSSS SRSSS nXnXnXS
WV-23045	mG * SmU * SmG * SmC * SmA * Sm5C * SA * Sm5C * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SGeon001Aeon001Geon001Geo * SGeo	GUGCACACAGTAGATGAGGG	SSSSS SSSSS SSRSS nXnXnXS
WV-23046	m5Ceo * SAeon001m5CeoAeon001Geo * RT * RA * SG * SA * ST * SG * SA * SG * SG * SG * SAeon001Geom5Ceon001Aeo * SGeo	CACAGTAGATGAGGGAGCAG	SnXOnXR RSSSS SSSSS nXOnXS
WV-23047	m5Ceo * SAeon001m5CeoAeon001Geo * RT * SA * RG * SA * ST * SG * SA * SG * SG * SG * SAeon001Geom5Ceon001Aeo * SGeo	CACAGTAGATGAGGGAGCAG	SnXOnXR SRSSS SSSSS nXOnXS
WV-23048	m5Ceo * SAeon001m5CeoAeon001Geo * RT * SA * SG * RA * ST * SG * SA * SG * SG * SG * SAeon001Geom5Ceon001Aeo * SGeo	CACAGTAGATGAGGGAGCAG	SnXOnXR SSRSS SSSSS nXOnXS
WV-23049	Aeo * Sm5Ceon001Aeom5Ceon001Aeo * RG * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SA * SG * SG * SGeon001AeoGeon001m5Ceo * SAeo	ACACAGTAGATGAGGGAGCA	SnXOnXR SRSSS SSSSS nXOnXS
WV-23050	Aeo * Sm5Ceon001Aeom5Ceon001Aeo * RG * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SA * SG * SG * SGeon001AeoGeon001m5Ceo * SAeo	ACACAGTAGATGAGGGAGCA	SnXOnXR SSRSS SSSSS nXOnXS

WV-23051	Aeo * Sm5Ceon001Aeom5Ceon001Aeo * RG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SA * SG * SG * SGeon001AeoGeon001m5Ceo * SAeo	ACACAGTAGATGAGGGAGCA	SnXOnXR SSSRS SSSSS nXOnXS
WV-23052	m5Ceo * SAeon001m5CeoAeon001m5Ceo * RA * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SA * SG * SGeon001GeoAeon001Geo * Sm5Ceo	CACACAGTAGATGAGGGAGC	SnXOnXR SSRSS SSSSS nXOnXS
WV-23053	m5Ceo * SAeon001m5CeoAeon001m5Ceo * RA * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SA * SG * SGeon001GeoAeon001Geo * Sm5Ceo	CACACAGTAGATGAGGGAGC	SnXOnXR SSSRS SSSSS nXOnXS
WV-23054	m5Ceo * SAeon001m5CeoAeon001m5Ceo * RA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SA * SG * SGeon001GeoAeon001Geo * Sm5Ceo	CACACAGTAGATGAGGGAGC	SnXOnXR SSSSR SSSSS nXOnXS
WV-23055	Geo * Sm5Ceon001Aeom5Ceon001Aeo * Rm5C * SA * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SA * SGeon001GeoGeon001Aeo * SGeo	GCACACAGTAGATGAGGGAG	SnXOnXR SSSRS SSSSS nXOnXS
WV-23056	Geo * Sm5Ceon001Aeom5Ceon001Aeo * Rm5C * SA * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SA * SGeon001GeoGeon001Aeo * SGeo	GCACACAGTAGATGAGGGAG	SnXOnXR SSSSR SSSSS nXOnXS
WV-23057	Geo * Sm5Ceon001Aeom5Ceon001Aeo * Rm5C * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SA * SGeon001GeoGeon001Aeo * SGeo	GCACACAGTAGATGAGGGAG	SnXOnXR SSSSS RSSSS nXOnXS
WV-23058	Teo * SGeon001m5CeoAeon001m5Ceo * RA * Sm5C * SA * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SAeon001GeoGeon001Geo * SAeo	TGCACACAGTAGATGAGGGA	SnXOnXR SSSSR SSSSS nXOnXS
WV-23059	Teo * SGeon001m5CeoAeon001m5Ceo * RA * Sm5C * SA * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SAeon001GeoGeon001Geo * SAeo	TGCACACAGTAGATGAGGGA	SnXOnXR SSSSS RSSSS nXOnXS

WV-23060	Teo * SGeon001m5CeoAeon001m5Ceo * RA * Sm5C * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SAeon001GeoGeon001Geo * SAeo	TGCACACAGTAGATGAGGGA	SnXOnXR SSSSS SRSSS nXOnXS
WV-23061	Geo * STeon001Geom5Ceon001Aeo * Rm5C * SA * Sm5C * SA * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SGeon001AeoGeon001Geo * SGeo	GTGCACACAGTAGATGAGGG	SnXOnXR SSSSS RSSSS nXOnXS
WV-23062	Geo * STeon001Geom5Ceon001Aeo * Rm5C * SA * Sm5C * SA * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SGeon001AeoGeon001Geo * SGeo	GTGCACACAGTAGATGAGGG	SnXOnXR SSSSS SRSSS nXOnXS
WV-23063	Geo * STeon001Geom5Ceon001Aeo * Rm5C * SA * Sm5C * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SGeon001AeoGeon001Geo * SGeo	GTGCACACAGTAGATGAGGG	SnXOnXR SSSSS SSRSS nXOnXS
WV-23064	m5Ceo * SAeon001m5CeoAeon001Geo * RT * RA * SG * SA * ST * SG * SA * SG * SG * SG * SmAn001mG * SmCn001mA * SmG	CACAGTAGATGAGGGAGCAG	SnXOnXR RSSSS SSSSS nXSnXS
WV-23065	m5Ceo * SAeon001m5CeoAeon001Geo * RT * SA * RG * SA * ST * SG * SA * SG * SG * SG * SmAn001mG * SmCn001mA * SmG	CACAGTAGATGAGGGAGCAG	SnXOnXR SRSSS SSSSS nXSnXS
WV-23066	m5Ceo * SAeon001m5CeoAeon001Geo * RT * SA * SG * RA * ST * SG * SA * SG * SG * SG * SmAn001mG * SmCn001mA * SmG	CACAGTAGATGAGGGAGCAG	SnXOnXR SSRSS SSSSS nXSnXS
WV-23067	Aeo * Sm5Ceon001Aeom5Ceon001Aeo * RG * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SA * SG * SG * SmGn001mA * SmGn001mC * SmA	ACACAGTAGATGAGGGAGCA	SnXOnXR SRSSS SSSSS nXSnXS
WV-23068	Aeo * Sm5Ceon001Aeom5Ceon001Aeo * RG * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SA * SG * SG * SmGn001mA * SmGn001mC * SmA	ACACAGTAGATGAGGGAGCA	SnXOnXR SSRSS SSSSS nXSnXS

WV-23069	Aeo * Sm5Ceon001Aeom5Ceon001Aeo * RG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SA * SG * SG * SmGn001mA * SmGn001mC * SmA	ACACAGTAGATGAGGGAGCA	SnXOnXR SSSRs SSSSS nXSnXS
WV-23070	m5Ceo * SAeon001m5CeoAeon001m5Ceo * RA * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SA * SG * SmGn001mG * SmAn001mG * SmC	CACACAGTAGATGAGGGAGC	SnXOnXR SSSRs SSSSS nXSnXS
WV-23071	m5Ceo * SAeon001m5CeoAeon001m5Ceo * RA * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SA * SG * SmGn001mG * SmAn001mG * SmC	CACACAGTAGATGAGGGAGC	SnXOnXR SSSRs SSSSS nXSnXS
WV-23072	m5Ceo * SAeon001m5CeoAeon001m5Ceo * RA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SA * SG * SmGn001mG * SmAn001mG * SmC	CACACAGTAGATGAGGGAGC	SnXOnXR SSSSR SSSSS nXSnXS
WV-23073	Geo * Sm5Ceon001Aeom5Ceon001Aeo * Rm5C * SA * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SA * SmGn001mG * SmGn001mA * SmG	GCACACAGTAGATGAGGGAG	SnXOnXR SSSRs SSSSS nXSnXS
WV-23074	Geo * Sm5Ceon001Aeom5Ceon001Aeo * Rm5C * SA * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SA * SmGn001mG * SmGn001mA * SmG	GCACACAGTAGATGAGGGAG	SnXOnXR SSSSR SSSSS nXSnXS
WV-23075	Geo * Sm5Ceon001Aeom5Ceon001Aeo * Rm5C * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SA * SmGn001mG * SmGn001mA * SmG	GCACACAGTAGATGAGGGAG	SnXOnXR SSSSS RSSSS nXSnXS
WV-23076	Teo * SGeon001m5CeoAeon001m5Ceo * RA * Sm5C * SA * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SmAn001mG * SmGn001mG * SmA	TGCACACAGTAGATGAGGGA	SnXOnXR SSSSR SSSSS nXSnXS
WV-23077	Teo * SGeon001m5CeoAeon001m5Ceo * RA * Sm5C * SA * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SmAn001mG * SmGn001mG * SmA	TGCACACAGTAGATGAGGGA	SnXOnXR SSSSS RSSSS nXSnXS

WV-23078	Teo * SGeon001m5Ceon001m5Ceo * RA * Sm5C * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SmAn001mG * SmGn001mG * SmA	TGCACACAGTAGATGAGGGA	SnXOnXR SSSSS SRSSS nXSnXS
WV-23079	Geo * STeon001Geom5Ceon001Aeo * Rm5C * SA * Sm5C * SA * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SmGn001mA * SmGn001mG * SmG	GTGCACACAGTAGATGAGGG	SnXOnXR SSSSS RSSSS nXSnXS
WV-23080	Geo * STeon001Geom5Ceon001Aeo * Rm5C * SA * Sm5C * SA * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SmGn001mA * SmGn001mG * SmG	GTGCACACAGTAGATGAGGG	SnXOnXR SSSSS SRSSS nXSnXS
WV-23081	Geo * STeon001Geom5Ceon001Aeo * Rm5C * SA * Sm5C * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGn001mA * SmGn001mG * SmG	GTGCACACAGTAGATGAGGG	SnXOnXR SSSSS SSRSS nXSnXS
WV-23082	mC * SmAn001mC * SmAn001mG * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SA * SG * SG * SG * SAeon001Geom5Ceon001Aeo * SGeo	CACAGTAGATGAGGGAGCAG	SnXSnXS RSSSS SSSSS nXOnXS
WV-23083	mC * SmAn001mC * SmAn001mG * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SA * SG * SG * SG * SAeon001Geom5Ceon001Aeo * SGeo	CACAGTAGATGAGGGAGCAG	SnXSnXS SRSSS SSSSS nXOnXS
WV-23084	mC * SmAn001mC * SmAn001mG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SA * SG * SG * SG * SAeon001Geom5Ceon001Aeo * SGeo	CACAGTAGATGAGGGAGCAG	SnXSnXS SSRSS SSSSS nXOnXS
WV-23085	mA * SmCn001mA * SmCn001mA * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SA * SG * SG * SGeon001AeoGeon001m5Ceo * SAeo	ACACAGTAGATGAGGGAGCA	SnXSnXS SRSSS SSSSS nXOnXS
WV-23086	mA * SmCn001mA * SmCn001mA * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SA * SG * SG * SGeon001AeoGeon001m5Ceo * SAeo	ACACAGTAGATGAGGGAGCA	SnXSnXS SSRSS SSSSS nXOnXS

WV-23087	mA * SmCn001mA * SmCn001mA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SA * SG * SG * SGeon001AeoGeon001m5Ceo * SAeo	ACACAGTAGATGAGGGAGCA	SnXSnXS SSSRS SSSSS nXOnXS
WV-23088	mC * SmAn001mC * SmAn001mC * SA * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SA * SG * SGeon001GeoAeon001Geo * Sm5Ceo	CACACAGTAGATGAGGGAGC	SnXSnXS SSRSS SSSSS nXOnXS
WV-23089	mC * SmAn001mC * SmAn001mC * SA * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SA * SG * SGeon001GeoAeon001Geo * Sm5Ceo	CACACAGTAGATGAGGGAGC	SnXSnXS SSSRS SSSSS nXOnXS
WV-23090	mC * SmAn001mC * SmAn001mC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SA * SG * SGeon001GeoAeon001Geo * Sm5Ceo	CACACAGTAGATGAGGGAGC	SnXSnXS SSSSR SSSSS nXOnXS
WV-23091	mG * SmCn001mA * SmCn001mA * Sm5C * SA * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SA * SGeon001GeoGeon001Aeo * SGeo	GCACACAGTAGATGAGGGAG	SnXSnXS SSSRS SSSSS nXOnXS
WV-23092	mG * SmCn001mA * SmCn001mA * Sm5C * SA * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SA * SGeon001GeoGeon001Aeo * SGeo	GCACACAGTAGATGAGGGAG	SnXSnXS SSSSR SSSSS nXOnXS
WV-23093	mG * SmCn001mA * SmCn001mA * Sm5C * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SA * SGeon001GeoGeon001Aeo * SGeo	GCACACAGTAGATGAGGGAG	SnXSnXS SSSSS RSSSS nXOnXS
WV-23094	mU * SmGn001mC * SmAn001mC * SA * Sm5C * SA * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SAeon001GeoGeon001Geo * SAeo	UGCACACAGTAGATGAGGGA	SnXSnXS SSSSR SSSSS nXOnXS
WV-23095	mU * SmGn001mC * SmAn001mC * SA * Sm5C * SA * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SAeon001GeoGeon001Geo * SAeo	UGCACACAGTAGATGAGGGA	SnXSnXS SSSSS RSSSS nXOnXS

WV-23096	mU * SmGn001mC * SmAn001mC * SA * Sm5C * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SAeon001GeoGeon001Geo * SAeo	UGCACACAGTAGATGAGGGA	SnXSnXS SSSSS SRSSS nXOnXS
WV-23097	mG * SmUn001mG * SmCn001mA * Sm5C * SA * Sm5C * SA * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SGeon001AeoGeon001Geo * SGeo	GUGCACACAGTAGATGAGGG	SnXSnXS SSSSS RSSSS nXOnXS
WV-23098	mG * SmUn001mG * SmCn001mA * Sm5C * SA * Sm5C * SA * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SGeon001AeoGeon001Geo * SGeo	GUGCACACAGTAGATGAGGG	SnXSnXS SSSSS SRSSS nXOnXS
WV-23099	mG * SmUn001mG * SmCn001mA * Sm5C * SA * Sm5C * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SGeon001AeoGeon001Geo * SGeo	GUGCACACAGTAGATGAGGG	SnXSnXS SSSSS SSRSS nXOnXS
WV-23100	m5Ceo * SAeom5CeoAeoGeo * RT * SA * SG * SA * ST * SG * SA * SG * SG * SG * SAeoGeom5CeoAeo * SGeo	CACAGTAGATGAGGGAGCAG	S00OR SSSSS SSSSS 00OS
WV-23101	m5Ceo * SAeom5CeoAeoGeo * RT * SA * SG * SA * ST * SG * SA * SG * SG * SG * SmA * SmG * SmC * SmA * SmG	CACAGTAGATGAGGGAGCAG	S00OR SSSSS SSSSS SSSS
WV-23102	mC * SmA * SmC * SmA * SmG * ST * SA * SG * SA * ST * SG * SA * SG * SG * SG * SAeoGeom5CeoAeo * SGeo	CACAGTAGATGAGGGAGCAG	SSSSS SSSSS SSSSS 00OS
WV-23103	m5Ceo * SAeon001m5Ceon001Aeon001Geo * RT * SA * SG * SA * ST * SG * SA * SG * SG * SG * SAeoGeom5CeoAeo * SGeo	CACAGTAGATGAGGGAGCAG	SnXnXnXR SSSSS SSSSS 00OS
WV-23104	m5Ceo * SAeom5CeoAeoGeo * RT * SA * SG * SA * ST * SG * SA * SG * SG * SG * SAeon001Geon001m5Ceon001Aeo * SGeo	CACAGTAGATGAGGGAGCAG	S00OR SSSSS SSSSS nXnXnXS

WV-23105	m5Ceo * SAeon001m5Ceon001Aeon001Geo * RT * SA * SG * SA * ST * SG * SA * SG * SG * SG * SmA * SmG * SmC * SmA * SmG	CACAGTAGATGAGGGAGCAG	SnXnXnXR SSSSS SSSSS SSSS
WV-23106	mC * SmA * SmC * SmA * SmG * ST * SA * SG * SA * ST * SG * SA * SG * SG * SG * SG * SG * SAeon001Geon001m5Ceon001Aeo * SGeo	CACAGTAGATGAGGGAGCAG	SSSSS SSSSS SSSSS nXnXnXS
WV-23107	m5Ceo * SAeon001m5Ceon001Geo * RT * SA * SG * SA * ST * SG * SA * SG * SG * SG * SG * SAeon001Geom5Ceon001Aeo * SGeo	CACAGTAGATGAGGGAGCAG	SnXOnXR SSSSS SSSSS nXOnXS
WV-23108	m5Ceo * SAeon001m5Ceon001Geo * RT * SA * SG * SA * ST * SG * SA * SG * SG * SG * SmAn001mG * SmCn001mA * SmG	CACAGTAGATGAGGGAGCAG	SnXOnXR SSSSS SSSSS nXSnXS
WV-23109	mC * SmAn001mC * SmAn001mG * ST * SA * SG * SA * ST * SG * SA * SG * SG * SG * SAeon001Geom5Ceon001Aeo * SGeo	CACAGTAGATGAGGGAGCAG	SnXSnXS SSSSS SSSSS nXOnXS
WV-23374	m5Ceo * Teo * m5Ceo * Aeo * Geo * T * A * A * m5C * A * T * T * G * A * m5C * Aeo * m5Ceo * m5Ceo * Aeo * m5Ceo	CTCAGTAACATTGACACCAC	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-23375	m5Ceo * Teo * m5Ceo * Geo * Aeo * m5C * T * A * A * A * G * m5C * A * G * G * Aeo * Teo * Teo * Teo * m5Ceo	CTCGACTAAAGCAGGATTTTC	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-23376	Geo * m5Ceo * Aeo * Geo * Geo * G * T * T * A * m5C * m5C * G * m5C * m5C * A * Teo * m5Ceo * m5Ceo * m5Ceo * m5Ceo	GCAGGGTTACCGCCATCCCC	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX

WV-23377	m5Ceo * Geo * Aeo * Geo * Aeo * m5C * A * G * T * m5C * G * m5C * T * T * m5C * m5Ceo * Aeo * m5Ceo * Teo * Teo	CGAGACAGTCGCTTCCACTT	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-23463	A * RC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	ACACAGTAGATGAGGG	RSSSS SSRSS S OOS
WV-23464	C * RA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	CACAGTAGATGAGGG	RSSSS SSRSS OOS
WV-23465	A * RC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	ACAGTAGATGAGGG	RSSSS SRSS OOS
WV-23466	C * RA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	CAGTAGATGAGGG	RSSSS RSS OOS
WV-23467	A * RG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	AGTAGATGAGGG	RSSSRSS OOS
WV-23468	G * RT * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	GTAGATGAGGG	RSSRSS OOS
WV-23469	T * RA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	TAGATGAGGG	RSRSS OOS
WV-23470	A * RG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	AGATGAGGG	RRSS OOS
WV-23471	G * SA * ST * SmGmAmGmG * SmG	GATGAGGG	SSS OOS
WV-23472	A * RT * SmGmAmGmG * SmG	ATGAGGG	RS OOS
WV-23473	T * RmGmAmGmG * SmG	TGAGGG	R OOS
WV-23474	A * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	ACACAGTAGATGAGGG	SSSSS SSRSS S OOS
WV-23475	C * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	CACAGTAGATGAGGG	SSSSS SSRSS OOS
WV-23476	A * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	ACAGTAGATGAGGG	SSSSS SRSS OOS
WV-23477	C * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	CAGTAGATGAGGG	SSSSS RSS OOS
WV-23478	A * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	AGTAGATGAGGG	SSSSSRSS OOS
WV-23479	G * ST * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	GTAGATGAGGG	SSSRSS OOS

WV-23480	T * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	TAGATGAGGG	SSRSS OOS
WV-23481	A * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	AGATGAGGG	SRSS OOS
WV-23482	G * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	GATGAGGG	RSS OOS
WV-23483	A * ST * SmGmAmGmG * SmG	ATGAGGG	SS OOS
WV-23484	T * SmGmAmGmG * SmG	TGAGGG	S OOS
WV-23572	L001m5Ceo * Teom5CeoGeoAeo * m5C * T * A * A * A * G * m5C * A * G * G * AeoTeoTeoTeo * m5Ceo	CTCGACTAAAGCAGGATTC	OX000 XXXXX XXXXX X000X
WV-23573	Mod001L001m5Ceo * Teom5CeoGeoAeo * m5C * T * A * A * A * G * m5C * A * G * G * AeoTeoTeoTeo * m5Ceo	CTCGACTAAAGCAGGATTC	OX000 XXXXX XXXXX X000X
WV-23574	L001m5Ceo * Teom5CeoAeoGeo * T * A * A * C * A * T * T * G * A * C * Aeom5Ceom5CeoAeo * m5Ceo	CTCAGTAACATTGACACCAC	OX000 XXXXX XXXXX X000X
WV-23575	Mod001L001m5Ceo * Teom5CeoAeoGeo * T * A * A * C * A * T * T * G * A * C * Aeom5Ceom5CeoAeo * m5Ceo	CTCAGTAACATTGACACCAC	OX000 XXXXX XXXXX X000X
WV-23689	mG * SmUn001RmU * SmGn001RmA * ST * * Sm5C * ST * SG * ST * RA * SG * Sm5C * SA * SG * Rm5Ceon001RAeoGeon001Rm5Ceo * STeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SnRsnRS SSSSR SSSSR nROnRS
WV-23690	mG * SmUn001RmUmGn001RmA * ST * Sm5C * ST * SG * ST * RA * SG * Sm5C * SA * SG * Rm5Ceon001RAeoGeon001Rm5Ceo * STeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SnRsnRS SSSSR SSSSR nROnRS
WV-23691	mG * SmUn001RmUmGn001RmA * ST * Sm5C * ST * SG * ST * RA * SG * Sm5C * SA * SG * Rm5CeoAeoGeon001Rm5Ceo * STeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SnRsnRS SSSSR SSSSR OOnRS

WV-23692	mG * SmUn001RmU * SmGmA * ST * Sm5C * ST * SG * ST * RA * SG * Sm5C * SA * SG * Rm5Ceon001RAeoGeon001Rm5Ceo * STeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SnRSOS SSSSR SSSSR nR0nRS
WV-23693	mG * SmGmCmAA * SA * SG * SG * SG * SC * SA * SC * RA * SG * SmAmCmUmU * SmC	GGCAAAGGGCACAGACUUC	SOOOS SSSSS SRSS OOOO
WV-23694	mG * SmGmCmAmC * SA * SA * SG * SG * SG * SC * SA * SC * RA * SG * SmAmCmUmC	GGCACAAGGGCACAGACUC	SOOOS SSSSS SSRSS OOO
WV-23695	mG * SmGmAmC * SA * SA * SG * SG * SG * SC * SA * SC * RA * SG * SmAmCmUmU * SmC	GGACAAGGGCACAGACUUC	SOOSS SSSSS SRSS OOOO
WV-23696	mG * SmGmCmAmC * SA * SA * SG * SG * SG * SC * SA * SC * RA * SG * SmAmUmU * SmC	GGCACAAGGGCACAGAUUC	SOOOS SSSSS SSRSS OOS
WV-23697	mG * SmGmCmAmC * SA * SA * SG * SG * SG * SC * SC * SA * SC * RA * SG * SmAmCmUmU * SmC	GGCACAAGGGCCACAGACUU C	SOOOS SSSSS SSSRS S OOOO
WV-23698	mG * SmGmCmAmC * SA * SA * SG * SG * SG * SC * SA * SC * RC * RA * SG * SmAmCmUmU * SmC	GGCACAAGGGCACCAGACUU C	SOOOS SSSSS SSRRSS OOOO
WV-23699	mG * SmGmCmAmC * SA * SA * SG * SG * SG * SC * SA * SA * SC * RA * SG * SmAmCmUmU * SmC	GGCACAAGGGCAACAGACUU C	SOOOS SSSSS SSSRS S OOOO
WV-23700	mG * SmGmCmAmC * SA * SA * SG * SG * SG * SC * SA * SC * RA * SA * SG * SmAmCmUmU * SmC	GGCACAAGGGCACAAGACUU C	SOOOS SSSSS SSRSS S OOOO
WV-23701	mG * SmGmCmAmC * SmC * SA * SA * SG * SG * SG * SC * RA * SC * SA * SG * SmAmCmUmU * SmC	GGCACCAAGGGCACAGACUU C	SOOOS SSSSS SRSSS S OOOO
WV-23702	mG * SmGmCmAmCA * SA * SG * SG * SG * SC * SA * SC * RA * SG * SmAmCmUmU * SmC	GGCACAAGGGCACAGACUUC	SOOOO SSSSS SSRSS OOOO

WV-23703	mG * SmGmCmAmC * SAA * SG * SG * SG * SC * SA * SC * RA * SG * SmAmCmUmU * SmC	GGCACAAGGGCACAGACUUC	SOOOS OSSSS SSRSS OOOS
WV-23704	mG * SmGmCmAmC * SA * SAG * SG * SG * SC * SA * SC * RA * SG * SmAmCmUmU * SmC	GGCACAAGGGCACAGACUUC	SOOOS SOSSS SSRSS OOOS
WV-23705	mG * SmGmCmAmC * SA * SA * SGG * SG * SC * SA * SC * RA * SG * SmAmCmUmU * SmC	GGCACAAGGGCACAGACUUC	SOOOS SSOSS SSRSS OOOS
WV-23706	mG * SmGmCmAmC * SA * SA * SG * SGG * SC * SA * SC * RA * SG * SmAmCmUmU * SmC	GGCACAAGGGCACAGACUUC	SOOOS SSSOS SSRSS OOOS
WV-23707	mG * SmGmCmAmC * SA * SA * SG * SG * SGC * SA * SC * RA * SG * SmAmCmUmU * SmC	GGCACAAGGGCACAGACUUC	SOOOS SSSSO SSRSS OOOS
WV-23708	mG * SmGmCmAmC * SA * SA * SG * SG * SG * SCA * SC * RA * SG * SmAmCmUmU * SmC	GGCACAAGGGCACAGACUUC	SOOOS SSSSS OSRSS OOOS
WV-23709	mG * SmGmCmAmC * SA * SA * SG * SG * SG * SC * SAC * RA * SG * SmAmCmUmU * SmC	GGCACAAGGGCACAGACUUC	SOOOS SSSSS SORSS OOOS
WV-23710	mG * SmGmCmAmC * SA * SA * SG * SG * SG * SC * SA * SCA * SG * SmAmCmUmU * SmC	GGCACAAGGGCACAGACUUC	SOOOS SSSSS SSOSS OOOS
WV-23711	mG * SmGmCmAmC * SA * SA * SG * SG * SG * SC * SA * SC * RAG * SmAmCmUmU * SmC	GGCACAAGGGCACAGACUUC	SOOOS SSSSS SSROS OOOS
WV-23712	mG * SmGmCmAmC * SA * SA * SG * SG * SG * SC * SA * SC * RA * SGmAmCmUmU * SmC	GGCACAAGGGCACAGACUUC	SOOOS SSSSS SSRSO OOOS
WV-23713	mG * SmGmCmAmC * SA * SA * SG * SG * SG * SC * SA * SC * RA * SG * SmAmCmUmUmC	GGCACAAGGGCACAGACUUC	SOOOS SSSSS SSRSS OOOO
WV-23714	dmt rmG * RmUmGmCmA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	GUGCACACAGTAGATGAGGG	ROOOS SSSSS SSRSS OOOS

WV-23715	dmtrdA * RC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	ACACAGTAGATGAGGG	RSSSS SSSRS S OOS
WV-23716	dmtrdC * RA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	CACAGTAGATGAGGG	RSSSS SSRSS OOS
WV-23717	dmtrdA * RC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	ACAGTAGATGAGGG	RSSSS SRSS OOS
WV-23718	dmtrdC * RA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	CAGTAGATGAGGG	RSSSS RSS OOS
WV-23719	dmtrdA * RG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	AGTAGATGAGGG	RSSSRSS OOS
WV-23720	dmtrdG * RT * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	GTAGATGAGGG	RSSRSS OOS
WV-23721	dmtrdT * RA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	TAGATGAGGG	RSRSS OOS
WV-23722	dmtrdA * RG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	AGATGAGGG	RRSS OOS
WV-23723	dmtrdG * SA * ST * SmGmAmGmG * SmG	GATGAGGG	SSS OOS
WV-23724	dmtrdA * RT * SmGmAmGmG * SmG	ATGAGGG	RS OOS
WV-23725	dmtrdT * RmGmAmGmG * SmG	TGAGGG	R OOS
WV-23726	dmtrmG * RmG	GG	R
WV-23727	dmtrmG * SmUmGmCmA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	GUGCACACAGTAGATGAGGG	SOOS SSSS SSRSS OOS
WV-23728	dmtrdA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	ACACAGTAGATGAGGG	SSSS SSSRS S OOS
WV-23729	dmtrdC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	CACAGTAGATGAGGG	SSSS SSRSS OOS
WV-23730	dmtrdA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	ACAGTAGATGAGGG	SSSS SRSS OOS
WV-23731	dmtrdC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	CAGTAGATGAGGG	SSSS RSS OOS

WV-23732	dmtrdA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	AGTAGATGAGGG	SSSSR SS OOOS
WV-23733	dmtrdG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	GTAGATGAGGG	SSSRS S OOOS
WV-23734	dmtrdT * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	TAGATGAGGG	SSRSS OOOS
WV-23735	dmtrdA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	AGATGAGGG	SRSS OOOS
WV-23736	dmtrdG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	GATGAGGG	RSS OOOS
WV-23737	dmtrdA * ST * SmGmAmGmG * SmG	ATGAGGG	SS OOOS
WV-23738	dmtrdT * SmGmAmGmG * SmG	TGAGGG	SOOOS
WV-23739	dmtrmG * SmG	GG	S
WV-23772	mG * SmUmGmCmA * SC * SA * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	GUGCACAACAGTAGATGAGGG	SOOOS SSSSS SSSRS S OOOS
WV-23773	mG * SmUmGmCmA * SC * SA * SC * SA * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	GUGCACACAAGTAGATGAGGG	SOOOS SSSSS SSSRS S OOOS
WV-23774	mG * SmUmGmCmA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	GUGCACACAGTAAGATGAGGG	SOOOS SSSSS SSSRS S OOOS
WV-23775	mG * SmUmGmCmA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * SA * ST * SmGmAmGmG * SmG	GUGCACACAGTAGAATGAGGG	SOOOS SSSSS SSRSS S OOOS
WV-23776	mG * SmUmGmCmA * SC * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	GUGCACCACAGTAGATGAGGG	SOOOS SSSSS SSSRS S OOOS
WV-23777	mG * SmUmGmCmA * SC * SA * SC * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	GUGCACACCAGTAGATGAGGG	SOOOS SSSSS SSSRS S OOOS
WV-23778	mG * SmUmGmCmA * SmA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	GUGCAACACAGTAGATGAGGG	SOOOS SSSSS SSSRS S OOOS
WV-23779	mG * SmUmGmCC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	GUGCCACAGTAGATGAGGG	SOOOS SSSSS SRSSO OOS

WV-23780	mG * SmUmGmCmA * SC * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	GUGCACCAGTAGATGAGGG	SOOS SSSS SRSSO OOS
WV-23781	mG * SmUmGmCmA * SC * SA * SC * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	GUGCACACGTAGATGAGGG	SOOS SSSS SRSSO OOS
WV-23782	mG * SmUmGmCmA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	GUGCACACAGTGATGAGGG	SOOS SSSS SRSSO OOS
WV-23783	mG * SmUmGmCmA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RT * SmGmAmGmG * SmG	GUGCACACAGTAGTGAGGG	SOOS SSSS SSRSO OOS
WV-23784	mG * SmUmGmCmA * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	GUGCAACAGTAGATGAGGG	SOOS SSSS SRSSO OOS
WV-23785	mG * SmUmGmCmA * SC * SA * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	GUGCACAAGTAGATGAGGG	SOOS SSSS SRSSO OOS
WV-23786	mA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	ACACAGTAGATGAGGG	SSSS SSSRS S OOS
WV-23787	mG * SmUmGmCmAC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	GUGCACACAGTAGATGAGGG	SOOO SSSS SSRSS OOS
WV-23788	mG * SmUmGmCmA * SCA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	GUGCACACAGTAGATGAGGG	SOOS OSSS SSRSS OOS
WV-23789	mG * SmUmGmCmA * SC * SAC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	GUGCACACAGTAGATGAGGG	SOOS SOSS SSRSS OOS
WV-23790	mG * SmUmGmCmA * SC * SA * SCA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	GUGCACACAGTAGATGAGGG	SOOS SSOSS SSRSS OOS
WV-23791	mG * SmUmGmCmA * SC * SA * SC * SAG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	GUGCACACAGTAGATGAGGG	SOOS SSSOS SSRSS OOS

WV-23792	mG * SmUmGmCmA * SC * SA * SC * SA * SGT * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	GUGCACACAGTAGATGAGGG	SOOS SSSO SSRSS OOS
WV-23793	mG * SmUmGmCmA * SC * SA * SC * SA * SG * STA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	GUGCACACAGTAGATGAGGG	SOOS SSSS OSRSS OOS
WV-23794	mG * SmUmGmCmA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SAG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	GUGCACACAGTAGATGAGGG	SOOS SSSS SORSS OOS
WV-23795	mG * SmUmGmCmA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SGA * ST * SmGmAmGmG * SmG	GUGCACACAGTAGATGAGGG	SOOS SSSS SSOSS OOS
WV-23796	mG * SmUmGmCmA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RAT * SmGmAmGmG * SmG	GUGCACACAGTAGATGAGGG	SOOS SSSS SSROS OOS
WV-23797	mG * SmUmGmCmA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * STmGmAmGmG * SmG	GUGCACACAGTAGATGAGGG	SOOS SSSS SSRSO OOS
WV-23798	mG * SmUmGmCmA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmGmG	GUGCACACAGTAGATGAGGG	SOOS SSSS SSRSS OOO
WV-25460	Geo * SAeoTeom5Ceoteo * RG * RA * SA * SG * SC * SA * SG * SC * SA * SG * Sm5Ceoteoteom5Ceoteo * STeo	GATCTGAAGCAGCAGCTTCT	SOOR RSSS SSSS OOS
WV-25461	Geo * SAeoTeom5Ceoteo * RG * SA * RA * SG * SC * SA * SG * SC * SA * SG * Sm5Ceoteoteom5Ceoteo * STeo	GATCTGAAGCAGCAGCTTCT	SOOR SRSS SSSS OOS
WV-25462	Geo * SAeoTeom5Ceoteo * RG * SA * SA * RG * SC * SA * SG * SC * SA * SG * Sm5Ceoteoteom5Ceoteo * STeo	GATCTGAAGCAGCAGCTTCT	SOOR SSRSS SSSS OOS
WV-25463	Teo * SGeoAeoTeom5Ceoteo * RT * SG * RA * SA * SG * SC * SA * SG * SC * SA * SGeom5Ceoteoteo * Sm5Ceoteo	TGATCTGAAGCAGCAGCTTC	SOOR SRSS SSSS OOS
WV-25464	Teo * SGeoAeoTeom5Ceoteo * RT * SG * SA * RA * SG * SC * SA * SG * SC * SA * SGeom5Ceoteoteo * Sm5Ceoteo	TGATCTGAAGCAGCAGCTTC	SOOR SSRSS SSSS OOS

WV-25465	Teo * SGeoAeoTeom5Ceo * RT * SG * SA * SA * RG * SC * SA * SG * SC * SA * SGeom5CeoTeoTeo * Sm5Ceo	TGATCTGAAGCAGCAGCTTC	SOOR SSSRS SSSS OOS
WV-25466	Teo * STeoGeoAeoTeo * RC * ST * SG * RA * SA * SG * SC * SA * SG * SC * SAeoGeom5CeoTeo * STeo	TTGATCTGAAGCAGCAGCTT	SOOR SSRSS SSSS OOS
WV-25467	Teo * STeoGeoAeoTeo * RC * ST * SG * SA * RA * SG * SC * SA * SG * SC * SAeoGeom5CeoTeo * STeo	TTGATCTGAAGCAGCAGCTT	SOOR SSSRS SSSS OOS
WV-25468	Teo * STeoGeoAeoTeo * RC * ST * SG * SA * SA * RG * SC * SA * SG * SC * SAeoGeom5CeoTeo * STeo	TTGATCTGAAGCAGCAGCTT	SOOR SSSSR SSSS OOS
WV-25469	Geo * STeoTeoGeoAeo * RT * SC * ST * SG * RA * SA * SG * SC * SA * SG * Sm5CeoAeoGeom5Ceo * STeo	GTTGATCTGAAGCAGCAGCT	SOOR SSSRS SSSS OOS
WV-25470	Geo * STeoTeoGeoAeo * RT * SC * ST * SG * SA * RA * SG * SC * SA * SG * Sm5CeoAeoGeom5Ceo * STeo	GTTGATCTGAAGCAGCAGCT	SOOR SSSSR SSSS OOS
WV-25471	Geo * STeoTeoGeoAeo * RT * SC * ST * SG * SA * SA * RG * SC * SA * SG * Sm5CeoAeoGeom5Ceo * STeo	GTTGATCTGAAGCAGCAGCT	SOOR SSSSS RSSS OOS
WV-25472	Geo * SGeoTeoTeoGeo * RA * ST * SC * ST * SG * RA * SA * SG * SC * SA * SGeom5CeoAeoGeo * Sm5Ceo	GTTGATCTGAAGCAGCAGC	SOOR SSSSR SSSS OOS
WV-25473	Geo * SGeoTeoTeoGeo * RA * ST * SC * ST * SG * SA * RA * SG * SC * SA * SGeom5CeoAeoGeo * Sm5Ceo	GTTGATCTGAAGCAGCAGC	SOOR SSSSS RSSS OOS
WV-25474	Geo * SGeoTeoTeoGeo * RA * ST * SC * ST * SG * SA * SA * RG * SC * SA * SGeom5CeoAeoGeo * Sm5Ceo	GTTGATCTGAAGCAGCAGC	SOOR SSSSS SRSS OOS
WV-25475	Geo * SGeoGeoTeoTeo * RG * SA * ST * SC * ST * SG * RA * SA * SG * SC * SAeoGeom5CeoAeo * SGeo	GGTTGATCTGAAGCAGCAG	SOOR SSSSS RSSS OOS
WV-25476	Geo * SGeoGeoTeoTeo * RG * SA * ST * SC * ST * SG * SA * RA * SG * SC * SAeoGeom5CeoAeo * SGeo	GGTTGATCTGAAGCAGCAG	SOOR SSSSS SRSS OOS

WV-25477	Geo * SGeoGeoTeoTeo * RG * SA * ST * SC * ST * SG * SA * SA * RG * SC * SAeoGeom5CeoAeo * SGeo	GGGTTGATCTGAAGCAGCAG	SOOR SSSS SSRS OOS
WV-25478	Geo * SGeoGeoGeoTeo * RT * SG * SA * ST * SC * ST * SG * RA * SA * SG * Sm5CeoAeoGeom5Ceo * SAeo	GGGGTTGATCTGAAGCAGCA	SOOR SSSS SRSS OOS
WV-25479	Geo * SGeoGeoGeoTeo * RT * SG * SA * ST * SC * ST * SG * SA * RA * SG * Sm5CeoAeoGeom5Ceo * SAeo	GGGGTTGATCTGAAGCAGCA	SOOR SSSS SSRS OOS
WV-25480	Geo * SGeoGeoGeoTeo * RT * SG * SA * ST * SC * ST * SG * SA * SA * RG * Sm5CeoAeoGeom5Ceo * SAeo	GGGGTTGATCTGAAGCAGCA	SOOR SSSS SSRS OOS
WV-25481	m5Ceo * SGeoGeoGeoGeo * RT * ST * SG * SA * ST * SC * ST * SG * RA * SA * SGeom5CeoAeoGeom5Ceo	CGGGTTGATCTGAAGCAGC	SOOR SSSS SSRS OOO
WV-25482	m5Ceo * SGeoGeoGeoGeo * RT * ST * SG * SA * ST * SC * ST * SG * SA * RA * SGeom5CeoAeoGeom5Ceo	CGGGTTGATCTGAAGCAGC	SOOR SSSS SSRS OOO
WV-25483	m5Ceo * SGeoGeoGeoGeo * RT * ST * SG * SA * ST * SC * ST * SG * SA * SA * RGeom5CeoAeoGeom5Ceo	CGGGTTGATCTGAAGCAGC	SOOR SSSS SSSR OOO
WV-25484	Geo * SAeoTeom5CeoTeo * RG * RA * SA * SG * SC * SA * SG * SC * SA * SG * SmC * SmU * SmU * SmC * SmU	GATCTGAAGCAGCAGCUUCU	SOOR RSSS SSSS SSS
WV-25485	Geo * SAeoTeom5CeoTeo * RG * SA * RA * SG * SC * SA * SG * SC * SA * SG * SmC * SmU * SmU * SmC * SmU	GATCTGAAGCAGCAGCUUCU	SOOR RSSS SSSS SSS
WV-25486	Geo * SAeoTeom5CeoTeo * RG * SA * SA * RG * SC * SA * SG * SC * SA * SG * SmC * SmU * SmU * SmC * SmU	GATCTGAAGCAGCAGCUUCU	SOOR SSRSS SSSS SSS
WV-25487	Teo * SGeoAeoTeom5Ceo * RT * SG * RA * SA * SG * SC * SA * SG * SC * SA * SmG * SmC * SmU * SmU * SmC	TGATCTGAAGCAGCAGCUUC	SOOR RSSS SSSS SSS
WV-25488	Teo * SGeoAeoTeom5Ceo * RT * SG * SA * RA * SG * SC * SA * SG * SC * SA * SmG * SmC * SmU * SmU * SmC	TGATCTGAAGCAGCAGCUUC	SOOR SSRSS SSSS SSS

WV-25489	Teo * SGeoAeoTeom5Ceo * RT * SG * SA * SA * RG * SC * SA * SG * SC * SA * SmG * SmC * SmU * SmU * SmC	TGATCTGAAGCAGCAGCUUC	SOOOR SSSRS SSSSS SSSS
WV-25490	Teo * STeoGeoAeoTeo * RC * ST * SG * RA * SA * SG * SC * SA * SG * SC * SmA * SmG * SmC * SmU * SmU	TTGATCTGAAGCAGCAGCUU	SOOOR SSRSS SSSSS SSSS
WV-25491	Teo * STeoGeoAeoTeo * RC * ST * SG * SA * RA * SG * SC * SA * SG * SC * SmA * SmG * SmC * SmU * SmU	TTGATCTGAAGCAGCAGCUU	SOOOR SSSRS SSSSS SSSS
WV-25492	Teo * STeoGeoAeoTeo * RC * ST * SG * SA * SA * RG * SC * SA * SG * SC * SmA * SmG * SmC * SmU * SmU	TTGATCTGAAGCAGCAGCUU	SOOOR SSSSR SSSSS SSSS
WV-25493	Geo * STeoTeoGeoAeo * RT * SC * ST * SG * RA * SA * SG * SC * SA * SG * SmC * SmA * SmG * SmC * SmU	GTTGATCTGAAGCAGCAGCU	SOOOR SSSRS SSSSS SSSS
WV-25494	Geo * STeoTeoGeoAeo * RT * SC * ST * SG * SA * RA * SG * SC * SA * SG * SmC * SmA * SmG * SmC * SmU	GTTGATCTGAAGCAGCAGCU	SOOOR SSSSR SSSSS SSSS
WV-25495	Geo * STeoTeoGeoAeo * RT * SC * ST * SG * SA * SA * RG * SC * SA * SG * SmC * SmA * SmG * SmC * SmU	GTTGATCTGAAGCAGCAGCU	SOOOR SSSSS RSSSS SSSS
WV-25496	Geo * SGeoTeoTeoGeo * RA * ST * SC * ST * SG * RA * SA * SG * SC * SA * SmG * SmC * SmA * SmG * SmC	GTTGATCTGAAGCAGCAGC	SOOOR SSSSR SSSSS SSSS
WV-25497	Geo * SGeoTeoTeoGeo * RA * ST * SC * ST * SG * SA * RA * SG * SC * SA * SmG * SmC * SmA * SmG * SmC	GTTGATCTGAAGCAGCAGC	SOOOR SSSSS RSSSS SSSS
WV-25498	Geo * SGeoTeoTeoGeo * RA * ST * SC * ST * SG * SA * SA * RG * SC * SA * SmG * SmC * SmA * SmG * SmC	GTTGATCTGAAGCAGCAGC	SOOOR SSSSS SRSSS SSSS
WV-25499	Geo * SGeoGeoTeoTeo * RG * SA * ST * SC * ST * SG * RA * SA * SG * SC * SmA * SmG * SmC * SmA * SmG	GGTTGATCTGAAGCAGCAG	SOOOR SSSSS RSSSS SSSS
WV-25500	Geo * SGeoGeoTeoTeo * RG * SA * ST * SC * ST * SG * SA * RA * SG * SC * SmA * SmG * SmC * SmA * SmG	GGTTGATCTGAAGCAGCAG	SOOOR SSSSS SRSSS SSSS

WV-25501	Geo * SGeoGeoTeoTeo * RG * SA * ST * SC * ST * SG * SA * SA * RG * SC * SmA * SmG * SmC * SmA * SmG	GGGTTGATCTGAAGCAGCAG	SOOR SSSS SSRS SSSS
WV-25502	Geo * SGeoGeoGeoTeo * RT * SG * SA * ST * SC * ST * SG * RA * SA * SG * SmC * SmA * SmG * SmC * SmA	GGGGTTGATCTGAAGCAGCA	SOOR SSSS SRSS SSSS
WV-25503	Geo * SGeoGeoGeoTeo * RT * SG * SA * ST * SC * ST * SG * SA * RA * SG * SmC * SmA * SmG * SmC * SmA	GGGGTTGATCTGAAGCAGCA	SOOR SSSS SSRS SSSS
WV-25504	Geo * SGeoGeoGeoTeo * RT * SG * SA * ST * SC * ST * SG * SA * SA * RG * SmC * SmA * SmG * SmC * SmA	GGGGTTGATCTGAAGCAGCA	SOOR SSSS SSRS SSSS
WV-25505	m5Ceo * SGeoGeoGeoGeo * RT * ST * SG * SA * ST * SC * ST * SG * RA * SA * SmG * SmC * SmA * SmG * SmC	CGGGTTGATCTGAAGCAGC	SOOR SSSS SSRS SSSS
WV-25506	m5Ceo * SGeoGeoGeoGeo * RT * ST * SG * SA * ST * SC * ST * SG * SA * RA * SmG * SmC * SmA * SmG * SmC	CGGGTTGATCTGAAGCAGC	SOOR SSSS SSRS SSSS
WV-25507	m5Ceo * SGeoGeoGeoGeo * RT * ST * SG * SA * ST * SC * ST * SG * SA * SA * RmG * SmC * SmA * SmG * SmC	CGGGTTGATCTGAAGCAGC	SOOR SSSS SSSR SSSS
WV-25508	mG * SmA * SmU * SmC * SmU * SG * RA * SA * SG * SC * SA * SG * SC * SA * SG * Sm5CeoTeoTeom5Ceo * STeo	GAUCUGAAGCAGCAGCTTCT	SSSS RSSS SSSS OOS
WV-25509	mG * SmA * SmU * SmC * SmU * SG * SA * RA * SG * SC * SA * SG * SC * SA * SG * Sm5CeoTeoTeom5Ceo * STeo	GAUCUGAAGCAGCAGCTTCT	SSSS SRSS SSSS OOS
WV-25510	mG * SmA * SmU * SmC * SmU * SG * SA * SA * RG * SC * SA * SG * SC * SA * SG * Sm5CeoTeoTeom5Ceo * STeo	GAUCUGAAGCAGCAGCTTCT	SSSS SRSS SSSS OOS
WV-25511	mU * SmG * SmA * SmU * SmC * ST * SG * RA * SA * SG * SC * SA * SG * SC * SA * SGeom5CeoTeoTeo * Sm5Ceo	UGAUCTGAAGCAGCAGCTTC	SSSS SRSS SSSS OOS
WV-25512	mU * SmG * SmA * SmU * SmC * ST * SG * SA * RA * SG * SC * SA * SG * SC * SA * SGeom5CeoTeoTeo * Sm5Ceo	UGAUCTGAAGCAGCAGCTTC	SSSS SRSS SSSS OOS

WV-25513	mU * SmG * SmA * SmU * SmC * ST * SG * SA * SA * RG * SC * SA * SG * SC * SA * SGeom5CeoTeoTeo * Sm5Ceo	UGAUCTGAAGCAGCAGCTTC	SSSSS SSSRS SSSSS OOS
WV-25514	mU * SmU * SmG * SmA * SmU * SC * ST * SG * RA * SA * SG * SC * SA * SG * SC * SAeoGeom5CeoTeo * STeo	UUGAUCTGAAGCAGCAGCTT	SSSSS SSRSS SSSSS OOS
WV-25515	mU * SmU * SmG * SmA * SmU * SC * ST * SG * SA * RA * SG * SC * SA * SG * SC * SAeoGeom5CeoTeo * STeo	UUGAUCTGAAGCAGCAGCTT	SSSSS SSSRS SSSSS OOS
WV-25516	mU * SmU * SmG * SmA * SmU * SC * ST * SG * SA * SA * RG * SC * SA * SG * SC * SAeoGeom5CeoTeo * STeo	UUGAUCTGAAGCAGCAGCTT	SSSSS SSSSR SSSSS OOS
WV-25517	mG * SmU * SmU * SmG * SmA * ST * SC * ST * SG * RA * SA * SG * SC * SA * SG * Sm5CeoAeoGeom5Ceo * STeo	GUUGATCTGAAGCAGCAGCT	SSSSS SSSRS SSSSS OOS
WV-25518	mG * SmU * SmU * SmG * SmA * ST * SC * ST * SG * SA * RA * SG * SC * SA * SG * Sm5CeoAeoGeom5Ceo * STeo	GUUGATCTGAAGCAGCAGCT	SSSSS SSSSR SSSSS OOS
WV-25519	mG * SmU * SmU * SmG * SmA * ST * SC * ST * SG * SA * SA * RG * SC * SA * SG * Sm5CeoAeoGeom5Ceo * STeo	GUUGATCTGAAGCAGCAGCT	SSSSS SSSSS RSSSS OOS
WV-25520	mG * SmG * SmU * SmU * SmG * SA * ST * SC * ST * SG * RA * SA * SG * SC * SA * SGeom5CeoAeoGeo * Sm5Ceo	GGUUGATCTGAAGCAGCAGC	SSSSS SSSSR SSSSS OOS
WV-25521	mG * SmG * SmU * SmU * SmG * SA * ST * SC * ST * SG * SA * RA * SG * SC * SA * SGeom5CeoAeoGeo * Sm5Ceo	GGUUGATCTGAAGCAGCAGC	SSSSS SSSSS RSSSS OOS
WV-25522	mG * SmG * SmU * SmU * SmG * SA * ST * SC * ST * SG * SA * SA * RG * SC * SA * SGeom5CeoAeoGeo * Sm5Ceo	GGUUGATCTGAAGCAGCAGC	SSSSS SSSSS SRSSS OOS
WV-25523	mG * SmG * SmG * SmU * SmU * SG * SA * ST * SC * ST * SG * RA * SA * SG * SC * SAeoGeom5CeoAeo * SGeo	GGGUUGATCTGAAGCAGCAG	SSSSS SSSSS RSSSS OOS
WV-25524	mG * SmG * SmG * SmU * SmU * SG * SA * ST * SC * ST * SG * SA * RA * SG * SC * SAeoGeom5CeoAeo * SGeo	GGGUUGATCTGAAGCAGCAG	SSSSS SSSSS SRSSS OOS

WV-25525	mG * SmG * SmG * SmU * SmU * SG * SA * ST * SC * ST * SG * SA * SA * RG * SC * SAeoGeom5CeoAeo * SGeo	GGGUUGATCTGAAGCAGCAG	SSSSS SSSSS SSRSS 00OS
WV-25526	mG * SmG * SmG * SmG * SmU * ST * SG * SA * ST * SC * ST * SG * RA * SA * SG * Sm5CeoAeoGeom5Ceo * SAeo	GGGGUTGATCTGAAGCAGCA	SSSSS SSSSS SSRSS 00OS
WV-25527	mG * SmG * SmG * SmG * SmU * ST * SG * SA * ST * SC * ST * SG * SA * RA * SG * Sm5CeoAeoGeom5Ceo * SAeo	GGGGUTGATCTGAAGCAGCA	SSSSS SSSSS SSRSS 00OS
WV-25528	mG * SmG * SmG * SmG * SmU * ST * SG * SA * ST * SC * ST * SG * SA * SA * RG * Sm5CeoAeoGeom5Ceo * SAeo	GGGGUTGATCTGAAGCAGCA	SSSSS SSSSS SSSRS 00OS
WV-25529	m5mC * SmG * SmG * SmG * SmG * ST * ST * SG * SA * ST * SC * ST * SG * RA * SA * SGeom5CeoAeoGeom5Ceo	CGGGGTTGATCTGAAGCAGC	SSSSS SSSSS SSRSS 00OO
WV-25530	m5mC * SmG * SmG * SmG * SmG * ST * ST * SG * SA * ST * SC * ST * SG * SA * RA * SGeom5CeoAeoGeom5Ceo	CGGGGTTGATCTGAAGCAGC	SSSSS SSSSS SSSRS 00OO
WV-25531	m5mC * SmG * SmG * SmG * SmG * ST * ST * SG * SA * ST * SC * ST * SG * SA * SA * RGeom5CeoAeoGeom5Ceo	CGGGGTTGATCTGAAGCAGC	SSSSS SSSSS SSSSR 00OO
WV-27829	Geo * SAeoTeom5CeoTeo * RG * RT * SA * SG * SC * SA * SG * SC * SA * SG * Sm5CeoTeoTeom5Ceo * STeo	GATCTGTAGCAGCAGCTTCT	SOOOR RSSSS SSSSS 00OS
WV-27830	Geo * SAeoTeom5CeoTeo * RG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * SC * SA * SG * Sm5CeoTeoTeom5Ceo * STeo	GATCTGTAGCAGCAGCTTCT	SOOOR SRSSS SSSSS 00OS
WV-27831	Geo * SAeoTeom5CeoTeo * RG * ST * SA * RG * SC * SA * SG * SC * SA * SG * Sm5CeoTeoTeom5Ceo * STeo	GATCTGTAGCAGCAGCTTCT	SOOOR SSRSS SSSSS 00OS
WV-27832	Teo * SGeoAeoTeom5Ceo * RT * SG * RT * SA * SG * SC * SA * SG * SC * SA * SGeom5CeoTeoTeo * Sm5Ceo	TGATCTGTAGCAGCAGCTTC	SOOOR SRSSS SSSSS 00OS
WV-27833	Teo * SGeoAeoTeom5Ceo * RT * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * SC * SA * SGeom5CeoTeoTeo * Sm5Ceo	TGATCTGTAGCAGCAGCTTC	SOOOR SSRSS SSSSS 00OS

WV-27834	Teo * SGeoAeoTeom5Ceo * RT * SG * ST * SA * RG * SC * SA * SG * SC * SA * SGeom5CeoTeoTeo * Sm5Ceo	TGATCTGTAGCAGCAGCTTC	SOOR SSSRS SSSS OOS
WV-27835	Teo * STeoGeoAeoTeo * RC * ST * SG * RT * SA * SG * SC * SA * SG * SC * SAeoGeom5CeoTeo * STeo	TTGATCTGTAGCAGCAGCTT	SOOR SSRSS SSSS OOS
WV-27836	Teo * STeoGeoAeoTeo * RC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * SC * SAeoGeom5CeoTeo * STeo	TTGATCTGTAGCAGCAGCTT	SOOR SSSRS SSSS OOS
WV-27837	Teo * STeoGeoAeoTeo * RC * ST * SG * ST * SA * RG * SC * SA * SG * SC * SAeoGeom5CeoTeo * STeo	TTGATCTGTAGCAGCAGCTT	SOOR SSSSR SSSS OOS
WV-27838	Geo * STeoTeoGeoAeo * RT * SC * ST * SG * RT * SA * SG * SC * SA * SG * Sm5CeoAeoGeom5Ceo * STeo	GTTGATCTGTAGCAGCAGCT	SOOR SSSRS SSSS OOS
WV-27839	Geo * STeoTeoGeoAeo * RT * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * Sm5CeoAeoGeom5Ceo * STeo	GTTGATCTGTAGCAGCAGCT	SOOR SSSSR SSSS OOS
WV-27840	Geo * SGeoTeoTeoGeo * RA * ST * SC * ST * SG * RT * SA * SG * SC * SA * SGeom5CeoAeoGeo * Sm5Ceo	GGTTGATCTGTAGCAGCAGC	SOOR SSSSR SSSS OOS
WV-27841	Geo * SGeoTeoTeoGeo * RA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SGeom5CeoAeoGeo * Sm5Ceo	GGTTGATCTGTAGCAGCAGC	SOOR SSSSS RSSS OOS
WV-27842	Geo * SGeoTeoTeoGeo * RA * ST * SC * ST * SG * ST * SA * RG * SC * SA * SGeom5CeoAeoGeo * Sm5Ceo	GGTTGATCTGTAGCAGCAGC	SOOR SSSSS SRSS OOS
WV-27843	Geo * SGeoGeoTeoTeo * RG * SA * ST * SC * ST * SG * RT * SA * SG * SC * SAeoGeom5CeoAeo * SGeo	GGTTGATCTGTAGCAGCAG	SOOR SSSSS RSSS OOS
WV-27844	Geo * SGeoGeoTeoTeo * RG * SA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SAeoGeom5CeoAeo * SGeo	GGTTGATCTGTAGCAGCAG	SOOR SSSSS SRSS OOS
WV-27845	Geo * SGeoGeoTeoTeo * RG * SA * ST * SC * ST * SG * ST * SA * RG * SC * SAeoGeom5CeoAeo * SGeo	GGTTGATCTGTAGCAGCAG	SOOR SSSSS SSRS OOS

WV-27846	Geo * SGeoGeoGeoTeo * RT * SG * SA * ST * SC * ST * SG * RT * SA * SG * Sm5CeoAeoGeom5Ceo * SAeo	GGGGTTGATCTGTAGCAGCA	SOOR SSSS SRSS OOS
WV-27847	Geo * SGeoGeoGeoTeo * RT * SG * SA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * Sm5CeoAeoGeom5Ceo * SAeo	GGGGTTGATCTGTAGCAGCA	SOOR SSSS SSRS OOS
WV-27848	Geo * SGeoGeoGeoTeo * RT * SG * SA * ST * SC * ST * SG * ST * SA * RG * Sm5CeoAeoGeom5Ceo * SAeo	GGGGTTGATCTGTAGCAGCA	SOOR SSSS SSRS OOS
WV-27849	m5Ceo * SGeoGeoGeoGeo * RT * ST * SG * SA * ST * SC * ST * SG * RT * SA * SGeom5CeoAeoGeom5Ceo	CGGGTTGATCTGTAGCAGC	SOOR SSSS SSRS OOO
WV-27850	m5Ceo * SGeoGeoGeoGeo * RT * ST * SG * SA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SGeom5CeoAeoGeom5Ceo	CGGGTTGATCTGTAGCAGC	SOOR SSSS SSRS OOO
WV-27851	m5Ceo * SGeoGeoGeoGeo * RT * ST * SG * SA * ST * SC * ST * SG * ST * SA * RGeom5CeoAeoGeom5Ceo	CGGGTTGATCTGTAGCAGC	SOOR SSSS SSSR OOO
WV-27852	Geo * SAeoTeom5CeoTeo * RG * RT * SA * SG * SC * SA * SG * SC * SA * SG * SmC * SmU * SmU * SmC * SmU	GATCTGTAGCAGCAGCUUCU	SOOR RSSS SSSS SSSS
WV-27853	Geo * SAeoTeom5CeoTeo * RG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * SC * SA * SG * SmC * SmU * SmU * SmC * SmU	GATCTGTAGCAGCAGCUUCU	SOOR SRSS SSSS SSSS
WV-27854	Geo * SAeoTeom5CeoTeo * RG * ST * SA * RG * SC * SA * SG * SC * SA * SG * SmC * SmU * SmU * SmC * SmU	GATCTGTAGCAGCAGCUUCU	SOOR SSRSS SSSS SSSS
WV-27855	Teo * SGeoAeoTeom5Ceo * RT * SG * RT * SA * SG * SC * SA * SG * SC * SA * SmG * SmC * SmU * SmU * SmC	TGATCTGTAGCAGCAGCUUC	SOOR SRSS SSSS SSSS
WV-27856	Teo * SGeoAeoTeom5Ceo * RT * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * SC * SA * SmG * SmC * SmU * SmU * SmC	TGATCTGTAGCAGCAGCUUC	SOOR SSRSS SSSS SSSS
WV-27857	Teo * SGeoAeoTeom5Ceo * RT * SG * ST * SA * RG * SC * SA * SG * SC * SA * SmG * SmC * SmU * SmU * SmC	TGATCTGTAGCAGCAGCUUC	SOOR SSRSS SSSS SSSS

WV-27858	Teo * STeoGeoAeoTeo * RC * ST * SG * RT * SA * SG * SC * SA * SG * SC * SmA * SmG * SmC * SmU * SmU	TTGATCTGTAGCAGCAGCUU	SOOOR SSRSS SSSSS SSSS
WV-27859	Teo * STeoGeoAeoTeo * RC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * SC * SmA * SmG * SmC * SmU * SmU	TTGATCTGTAGCAGCAGCUU	SOOOR SSRSS SSSSS SSSS
WV-27860	Teo * STeoGeoAeoTeo * RC * ST * SG * ST * SA * RG * SC * SA * SG * SC * SmA * SmG * SmC * SmU * SmU	TTGATCTGTAGCAGCAGCUU	SOOOR SSSSR SSSSS SSSS
WV-27861	Geo * STeoTeoGeoAeo * RT * SC * ST * SG * RT * SA * SG * SC * SA * SG * SmC * SmA * SmG * SmC * SmU	GTTGATCTGTAGCAGCAGCU	SOOOR SSRSS SSSSS SSSS
WV-27862	Geo * STeoTeoGeoAeo * RT * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * SmC * SmA * SmG * SmC * SmU	GTTGATCTGTAGCAGCAGCU	SOOOR SSSSR SSSSS SSSS
WV-27863	Geo * STeoTeoGeoAeo * RT * SC * ST * SG * ST * SA * RG * SC * SA * SG * SmC * SmA * SmG * SmC * SmU	GTTGATCTGTAGCAGCAGCU	SOOOR SSSSS RSSSS SSSS
WV-27864	Geo * SGeoTeoTeoGeo * RA * ST * SC * ST * SG * RT * SA * SG * SC * SA * SmG * SmC * SmA * SmG * SmC	GGTTGATCTGTAGCAGCAGC	SOOOR SSSSR SSSSS SSSS
WV-27865	Geo * SGeoTeoTeoGeo * RA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SmG * SmC * SmA * SmG * SmC	GGTTGATCTGTAGCAGCAGC	SOOOR SSSSS RSSSS SSSS
WV-27866	Geo * SGeoTeoTeoGeo * RA * ST * SC * ST * SG * ST * SA * RG * SC * SA * SmG * SmC * SmA * SmG * SmC	GGTTGATCTGTAGCAGCAGC	SOOOR SSSSS SRSSS SSSS
WV-27867	Geo * SGeoGeoTeoTeo * RG * SA * ST * SC * ST * SG * RT * SA * SG * SC * SmA * SmG * SmC * SmA * SmG	GGGTTGATCTGTAGCAGCAG	SOOOR SSSSS RSSSS SSSS
WV-27868	Geo * SGeoGeoTeoTeo * RG * SA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SmA * SmG * SmC * SmA * SmG	GGGTTGATCTGTAGCAGCAG	SOOOR SSSSS SRSSS SSSS
WV-27869	Geo * SGeoGeoTeoTeo * RG * SA * ST * SC * ST * SG * ST * SA * RG * SC * SmA * SmG * SmC * SmA * SmG	GGGTTGATCTGTAGCAGCAG	SOOOR SSSSS SSRSS SSSS

WV-27870	Geo * SGeoGeoGeoTeo * RT * SG * SA * ST * SC * ST * SG * RT * SA * SG * SmC * SmA * SmG * SmC * SmA	GGGGTTGATCTGTAGCAGCA	SOOOR SSSSS SRSSS SSSS
WV-27871	Geo * SGeoGeoGeoTeo * RT * SG * SA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SmC * SmA * SmG * SmC * SmA	GGGGTTGATCTGTAGCAGCA	SOOOR SSSSS SSRSS SSSS
WV-27872	Geo * SGeoGeoGeoTeo * RT * SG * SA * ST * SC * ST * SG * ST * SA * RG * SmC * SmA * SmG * SmC * SmA	GGGGTTGATCTGTAGCAGCA	SOOOR SSSSS SSSRS SSSS
WV-27873	m5Ceo * SGeoGeoGeoGeo * RT * ST * SG * SA * ST * SC * ST * SG * RT * SA * SmG * SmC * SmA * SmG * SmC	CGGGGTTGATCTGTAGCAGC	SOOOR SSSSS SSRSS SSSS
WV-27874	m5Ceo * SGeoGeoGeoGeo * RT * ST * SG * SA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SmG * SmC * SmA * SmG * SmC	CGGGGTTGATCTGTAGCAGC	SOOOR SSSSS SSSRS SSSS
WV-27875	m5Ceo * SGeoGeoGeoGeo * RT * ST * SG * SA * ST * SC * ST * SG * ST * SA * RmG * SmC * SmA * SmG * SmC	CGGGGTTGATCTGTAGCAGC	SOOOR SSSSS SSSSR SSSS
WV-27876	mG * SmA * SmU * SmC * SmU * SG * RT * SA * SG * SC * SA * SG * SC * SA * SG * Sm5CeoTeoTeom5Ceo * STeo	GAUCUGTAGCAGCAGCTTCT	SSSSS RSSSS SSSSS OOOO
WV-27877	mG * SmA * SmU * SmC * SmU * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * SC * SA * SG * Sm5CeoTeoTeom5Ceo * STeo	GAUCUGTAGCAGCAGCTTCT	SSSSS SRSSS SSSSS OOOO
WV-27878	mG * SmA * SmU * SmC * SmU * SG * ST * SA * RG * SC * SA * SG * SC * SA * SG * Sm5CeoTeoTeom5Ceo * STeo	GAUCUGTAGCAGCAGCTTCT	SSSSS SSRSS SSSSS OOOO
WV-27879	mU * SmG * SmA * SmU * SmC * ST * SG * RT * SA * SG * SC * SA * SG * SC * SA * SGeom5CeoTeoTeo * Sm5Ceo	UGAUCTGTAGCAGCAGCTTC	SSSSS SRSSS SSSSS OOOO
WV-27880	mU * SmG * SmA * SmU * SmC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * SC * SA * SGeom5CeoTeoTeo * Sm5Ceo	UGAUCTGTAGCAGCAGCTTC	SSSSS SSRSS SSSSS OOOO
WV-27881	mU * SmG * SmA * SmU * SmC * ST * SG * ST * SA * RG * SC * SA * SG * SC * SA * SGeom5CeoTeoTeo * Sm5Ceo	UGAUCTGTAGCAGCAGCTTC	SSSSS SSSRS SSSSS OOOO

WV-27882	mU * SmU * SmG * SmA * SmU * SC * ST * SG * RT * SA * SG * SC * SA * SG * SC * SAeoGeom5CeoTeo * STeo	UUGAUCTGTAGCAGCAGCTT	SSSSS SSRSS SSSSS OOS
WV-27883	mU * SmU * SmG * SmA * SmU * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * SC * SAeoGeom5CeoTeo * STeo	UUGAUCTGTAGCAGCAGCTT	SSSSS SSSRS SSSSS OOS
WV-27884	mU * SmU * SmG * SmA * SmU * SC * ST * SG * ST * SA * RG * SC * SA * SG * SC * SAeoGeom5CeoTeo * STeo	UUGAUCTGTAGCAGCAGCTT	SSSSS SSSSR SSSSS OOS
WV-27885	mG * SmG * SmU * SmU * SmG * SA * ST * SC * ST * SG * RT * SA * SG * SC * SA * SGeom5CeoAeoGeo * Sm5Ceo	GGUUGATCTGTAGCAGCAGC	SSSSS SSSSR SSSSS OOS
WV-27886	mG * SmG * SmU * SmU * SmG * SA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SGeom5CeoAeoGeo * Sm5Ceo	GGUUGATCTGTAGCAGCAGC	SSSSS SSSSS RSSSS OOS
WV-27887	mG * SmG * SmU * SmU * SmG * SA * ST * SC * ST * SG * ST * SA * RG * SC * SA * SGeom5CeoAeoGeo * Sm5Ceo	GGUUGATCTGTAGCAGCAGC	SSSSS SSSSS SRSSS OOS
WV-27888	mG * SmG * SmG * SmU * SmU * SG * SA * ST * SC * ST * SG * RT * SA * SG * SC * SAeoGeom5CeoAeo * SGeo	GGGUUGATCTGTAGCAGCAG	SSSSS SSSSS RSSSS OOS
WV-27889	mG * SmG * SmG * SmU * SmU * SG * SA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SAeoGeom5CeoAeo * SGeo	GGGUUGATCTGTAGCAGCAG	SSSSS SSSSS SRSSS OOS
WV-27890	mG * SmG * SmG * SmU * SmU * SG * SA * ST * SC * ST * SG * ST * SA * RG * SC * SAeoGeom5CeoAeo * SGeo	GGGUUGATCTGTAGCAGCAG	SSSSS SSSSS SSRSS OOS
WV-27891	mG * SmG * SmG * SmG * SmU * ST * SG * SA * ST * SC * ST * SG * RT * SA * SG * Sm5CeoAeoGeom5Ceo * SAeo	GGGGUTGATCTGTAGCAGCA	SSSSS SSSSS SRSSS OOS
WV-27892	mG * SmG * SmG * SmG * SmU * ST * SG * SA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * Sm5CeoAeoGeom5Ceo * SAeo	GGGGUTGATCTGTAGCAGCA	SSSSS SSSSS SSRSS OOS
WV-27893	mG * SmG * SmG * SmG * SmU * ST * SG * SA * ST * SC * ST * SG * ST * SA * RG * Sm5CeoAeoGeom5Ceo * SAeo	GGGGUTGATCTGTAGCAGCA	SSSSS SSSSS SSSRS OOS

WV-27894	m5mC * SmG * SmG * SmG * SmG * ST * ST * SG * SA * ST * SC * ST * SG * RT * SA * SGeom5CeoAeoGeom5Ceo	CGGGGTTGATCTGTAGCAGC	SSSSS SSSSS SSRSS 0000
WV-27895	m5mC * SmG * SmG * SmG * SmG * ST * ST * SG * SA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SGeom5CeoAeoGeom5Ceo	CGGGGTTGATCTGTAGCAGC	SSSSS SSSSS SSSRS 0000
WV-27896	m5mC * SmG * SmG * SmG * SmG * ST * ST * SG * SA * ST * SC * ST * SG * ST * SA * RGeom5CeoAeoGeom5Ceo	CGGGGTTGATCTGTAGCAGC	SSSSS SSSSS SSSSR 0000
WV-27905	m5Ceo * SGeoGeoGeoGeo * RT * ST * SG * SA * ST * SC * ST * SG * RT * SA * SGeom5CeoAeoGeo * Sm5Ceo	CGGGGTTGATCTGTAGCAGC	SOOOR SSSSS SSRSS 000S
WV-27906	m5Ceo * SGeoGeoGeoGeo * RT * ST * SG * SA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SGeom5CeoAeoGeo * Sm5Ceo	CGGGGTTGATCTGTAGCAGC	SOOOR SSSSS SSSRS 000S
WV-27907	m5Ceo * SGeoGeoGeoGeo * RT * ST * SG * SA * ST * SC * ST * SG * ST * SA * RGeom5CeoAeoGeo * Sm5Ceo	CGGGGTTGATCTGTAGCAGC	SOOOR SSSSS SSSSR 000S
WV-27908	m5mC * SmG * SmG * SmG * SmG * ST * ST * SG * SA * ST * SC * ST * SG * RT * SA * SGeom5CeoAeoGeo * Sm5Ceo	CGGGGTTGATCTGTAGCAGC	SSSSS SSSSS SSRSS 000S
WV-27909	m5mC * SmG * SmG * SmG * SmG * ST * ST * SG * SA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SGeom5CeoAeoGeo * Sm5Ceo	CGGGGTTGATCTGTAGCAGC	SSSSS SSSSS SSSRS 000S
WV-27910	m5mC * SmG * SmG * SmG * SmG * ST * ST * SG * SA * ST * SC * ST * SG * ST * SA * RGeom5CeoAeoGeo * Sm5Ceo	CGGGGTTGATCTGTAGCAGC	SSSSS SSSSS SSSSR 000S
WV-27969	Mod001L001mA * Sm5Ceom5CeoGeomC * SG * SA * SC * RC * SC * ST * SC * ST * SG * SG * RmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGCGACCCTCTGGACAGG	OSOOO SSSRS SSSSS RSSSS

WV-27970	L001mA * Sm5Ceom5CeoGeomC * SG * SA * SC * RC * SC * ST * SC * ST * SG * SG * RmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGCGACCCTCTGGACAGG	OSOOO SSSRS SSSSS RSSSS
WV-28151	mA * m5Ceom5CeoGeomC * C * A * T * C * C * C * m5C * G * C * m5C * mG * mU * mA * mG * mC	ACCGCCATCCCCGCCGUAGC	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-28152	mA * Sm5Ceom5CeoGeomC * SC * SA * ST * SC * RC * SC * Sm5C * SG * RC * Sm5C * SmG * SmU * SmA * SmG * SmC	ACCGCCATCCCCGCCGUAGC	SOOOS SSSRS SSRSS SSSS
WV-28153	mA * Sm5Ceom5CeoGeomC * SC * SA * ST * SC * SC * RC * Sm5C * SG * RC * Sm5C * SmG * SmU * SmA * SmG * SmC	ACCGCCATCCCCGCCGUAGC	SOOOS SSSRS SSRSS SSSS
WV-28154	mA * Sm5Ceom5CeoGeomC * SC * SA * ST * RC * SC * SC * Rm5C * SG * SC * Sm5C * SmG * SmU * SmA * SmG * SmC	ACCGCCATCCCCGCCGUAGC	SOOOS SSRSS RSSSS SSSS
WV-28155	mA * Sm5Ceom5CeoGeomC * SC * SA * RT * SC * SC * RC * Sm5C * SG * RC * Sm5C * SmG * SmU * SmA * SmG * SmC	ACCGCCATCCCCGCCGUAGC	SOOOS SRSSR SSRSS SSSS
WV-28156	mG * TeoTeoAeomC * m5C * G * C * C * A * T * C * C * C * m5C * mG * mC * m5mC * mG * mU	GTTACCGCCATCCCCGCCGU	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-28157	mG * STeoTeoAeomC * Sm5C * SG * SC * SC * RA * ST * SC * SC * RC * Sm5C * SmG * SmC * Sm5mC * SmG * SmU	GTTACCGCCATCCCCGCCGU	SOOOS SSSRS SSRSS SSSS
WV-28158	mG * STeoTeoAeomC * Sm5C * SG * SC * SC * RA * ST * SC * RC * SC * Sm5C * SmG * SmC * Sm5mC * SmG * SmU	GTTACCGCCATCCCCGCCGU	SOOOS SSSRS SRSSS SSSS

WV-28159	mG * STeoTeoAeomC * Sm5C * SG * SC * SC * SA * RT * SC * SC * RC * Sm5C * SmG * SmC * Sm5mC * SmG * SmU	GTTACCGCCATCCCCGCCGU	SOOOS SSSSR SSRSS SSSS
WV-28160	mG * STeoTeoAeomC * Sm5C * SG * RC * SC * SA * RT * SC * SC * RC * Sm5C * SmG * SmC * Sm5mC * SmG * SmU	GTTACCGCCATCCCCGCCGU	SOOOS SRSSR SSRSS SSSS
WV-28161	mG * SGeom5CeoTeomC * ST * SG * RG * SG * ST * ST * SG * SC * RT * SG * SmG * SmG * SmU * SmC * SmA	GGCTCTGGGTTGCTGGGUCA	SOOOS SRSSS SSRSS SSSS
WV-28162	mG * SGeom5CeoTeomC * ST * SG * RG * SG * ST * ST * SG * RC * ST * SG * SmG * SmG * SmU * SmC * SmA	GGCTCTGGGTTGCTGGGUCA	SOOOS SRSSS SRSSS SSSS
WV-28163	mG * SGeom5CeoTeomC * ST * SG * RG * SG * ST * ST * RG * SC * ST * SG * SmG * SmG * SmU * SmC * SmA	GGCTCTGGGTTGCTGGGUCA	SOOOS SRSSS RSSSS SSSS
WV-28164	mG * SGeom5CeoTeomC * ST * SG * RG * SG * ST * RT * SG * SC * RT * SG * SmG * SmG * SmU * SmC * SmA	GGCTCTGGGTTGCTGGGUCA	SOOOS SRSSR SSRSS SSSS
WV-28165	mG * SGeoTeoGeomU * SC * SC * RC * ST * SC * SA * ST * SG * RG * SG * SmC * SmU * SmC * SmU * SmG	GGTGUCCCTCATGGGCUCUG	SOOOS SRSSS SSRSS SSSS
WV-28166	mG * SGeoTeoGeomU * SC * SC * RC * ST * SC * RA * ST * SG * SG * SG * SmC * SmU * SmC * SmU * SmG	GGTGUCCCTCATGGGCUCUG	SOOOS SRSSR SSSSS SSSS
WV-28167	mG * SGeoTeoGeomU * SC * SC * SC * RT * SC * SA * ST * SG * RG * SG * SmC * SmU * SmC * SmU * SmG	GGTGUCCCTCATGGGCUCUG	SOOOS SSRSS SSRSS SSSS
WV-28168	mG * SGeoTeoGeomU * SC * SC * RC * ST * SC * RA * ST * SG * RG * SG * SmC * SmU * SmC * SmU * SmG	GGTGUCCCTCATGGGCUCUG	SOOOS SRSSR SSRSS SSSS
WV-28802	mA * Sm5Ceom5CeoGeomC * SG * SA * RC * SC * SC * ST * SC * ST * SG * SG * SmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGCGACCCTCTGGACAGG	SOOOS SRSSS SSSSS SSSS

WV-28803	mA * Sm5Ceom5CeoGeomC * SG * SA * SC * RC * SC * ST * SC * ST * SG * SG * SmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGCGACCCTCTGGACAGG	SOOOS SSRSS SSSSS SSSS
WV-28804	mA * Sm5Ceom5CeoGeomC * SG * SA * SC * SC * RC * ST * SC * ST * SG * SG * SmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGCGACCCTCTGGACAGG	SOOOS SSSRS SSSSS SSSS
WV-28805	mA * Sm5Ceom5CeoGeomC * SG * SA * SC * SC * SC * RT * SC * ST * SG * SG * SmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGCGACCCTCTGGACAGG	SOOOS SSSSR SSSSS SSSS
WV-28806	mA * Sm5Ceom5CeoGeomC * SG * SA * SC * SC * SC * ST * SC * ST * RG * SG * SmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGCGACCCTCTGGACAGG	SOOOS SSSSS SSRSS SSSS
WV-28807	mA * Sm5Ceom5CeoGeomC * SG * SA * RC * SC * SC * ST * SC * ST * SG * SGmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGCGACCCTCTGGACAGG	SOOOS SRSSS SSSSO SSSS
WV-28808	mA * Sm5Ceom5CeoGeomC * SG * SA * SC * RC * SC * ST * SC * ST * SG * SGmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGCGACCCTCTGGACAGG	SOOOS SSRSS SSSSO SSSS
WV-28809	mA * Sm5Ceom5CeoGeomC * SG * SA * SC * SC * RC * ST * SC * ST * SG * SGmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGCGACCCTCTGGACAGG	SOOOS SSSRS SSSSO SSSS
WV-28810	mA * Sm5Ceom5CeoGeomC * SG * SA * SC * SC * SC * RT * SC * ST * SG * SGmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGCGACCCTCTGGACAGG	SOOOS SSSSR SSSSO SSSS
WV-28811	mA * Sm5Ceom5CeoGeomC * SG * SA * SC * SC * SC * ST * SC * ST * RG * SGmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGCGACCCTCTGGACAGG	SOOOS SSSSS SSRSO SSSS
WV-28812	mA * Sm5Ceom5CeoGeom5mC * SG * SA * RC * SC * SC * ST * SC * ST * SG * SG * RmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGCGACCCTCTGGACAGG	SOOOS SRSSS SSSSR SSSS
WV-28813	mA * Sm5Ceom5CeoGeom5mC * SG * SA * SC * RC * SC * ST * SC * ST * SG * SG * RmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGCGACCCTCTGGACAGG	SOOOS SSRSS SSSSR SSSS
WV-28814	mA * Sm5Ceom5CeoGeom5mC * SG * SA * SC * SC * RC * ST * SC * ST * SG * SG * RmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGCGACCCTCTGGACAGG	SOOOS SSSRS SSSSR SSSS

WV-28815	mA * Sm5Ceom5CeoGeom5mC * SG * SA * SC * SC * SC * RT * SC * ST * SG * SG * RmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGCGACCCTCTGGACAGG	SOOOS SSSSR SSSSR SSSS
WV-28816	mA * Sm5Ceom5CeoGeom5mC * SG * SA * SC * SC * SC * ST * SC * ST * RG * SG * RmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGCGACCCTCTGGACAGG	SOOOS SSSSS SSRSR SSSS
WV-28817	mA * Sm5Ceom5CeoGeom5mC * SG * SA * RC * SC * SC * ST * SC * ST * SG * SG * SmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGCGACCCTCTGGACAGG	SOOOS SRSSS SSSSS SSSS
WV-28818	mA * Sm5Ceom5CeoGeom5mC * SG * SA * SC * RC * SC * ST * SC * ST * SG * SG * SmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGCGACCCTCTGGACAGG	SOOOS SSRSS SSSSS SSSS
WV-28819	mA * Sm5Ceom5CeoGeom5mC * SG * SA * SC * SC * RC * ST * SC * ST * SG * SG * SmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGCGACCCTCTGGACAGG	SOOOS SSSRS SSSSS SSSS
WV-28820	mA * Sm5Ceom5CeoGeom5mC * SG * SA * SC * SC * SC * RT * SC * ST * SG * SG * SmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGCGACCCTCTGGACAGG	SOOOS SSSSR SSSSS SSSS
WV-28821	mA * Sm5Ceom5CeoGeom5mC * SG * SA * SC * SC * SC * ST * SC * ST * RG * SG * SmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGCGACCCTCTGGACAGG	SOOOS SSSSS SSRSS SSSS
WV-28822	mA * Sm5Ceom5CeoGeom5mC * SG * SA * RC * SC * SC * ST * SC * ST * SG * SGmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGCGACCCTCTGGACAGG	SOOOS SRSSS SSSSO SSSS
WV-28823	mA * Sm5Ceom5CeoGeom5mC * SG * SA * SC * RC * SC * ST * SC * ST * SG * SGmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGCGACCCTCTGGACAGG	SOOOS SSRSS SSSSO SSSS
WV-28824	mA * Sm5Ceom5CeoGeom5mC * SG * SA * SC * SC * RC * ST * SC * ST * SG * SGmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGCGACCCTCTGGACAGG	SOOOS SSSRS SSSSO SSSS
WV-28825	mA * Sm5Ceom5CeoGeom5mC * SG * SA * SC * SC * SC * RT * SC * ST * SG * SGmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGCGACCCTCTGGACAGG	SOOOS SSSSR SSSSO SSSS
WV-28826	mA * Sm5Ceom5CeoGeom5mC * SG * SA * SC * SC * SC * ST * SC * ST * RG * SGmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGCGACCCTCTGGACAGG	SOOOS SSSSS SSRSO SSSS

WV-28827	mA * Sm5Ceom5CeoGeom5Ceo * SG * SA * RC * SC * SC * ST * SC * ST * SG * SG * RmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGCGACCCTCTGGACAGG	SOOOS SRSSS SSSSR SSSS
WV-28828	mA * Sm5Ceom5CeoGeom5Ceo * SG * SA * SC * RC * SC * ST * SC * ST * SG * SG * RmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGCGACCCTCTGGACAGG	SOOOS SSRSS SSSSR SSSS
WV-28829	mA * Sm5Ceom5CeoGeom5Ceo * SG * SA * SC * SC * RC * ST * SC * ST * SG * SG * RmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGCGACCCTCTGGACAGG	SOOOS SSSRS SSSSR SSSS
WV-28830	mA * Sm5Ceom5CeoGeom5Ceo * SG * SA * SC * SC * SC * RT * SC * ST * SG * SG * RmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGCGACCCTCTGGACAGG	SOOOS SSSSR SSSSR SSSS
WV-28831	mA * Sm5Ceom5CeoGeom5Ceo * SG * SA * SC * SC * SC * ST * SC * ST * RG * SG * RmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGCGACCCTCTGGACAGG	SOOOS SSSSS SSRSR SSSS
WV-28832	mA * Sm5Ceom5CeoGeom5Ceo * SG * SA * RC * SC * SC * ST * SC * ST * SG * SG * SmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGCGACCCTCTGGACAGG	SOOOS SRSSS SSSSS SSSS
WV-28833	mA * Sm5Ceom5CeoGeom5Ceo * SG * SA * SC * RC * SC * ST * SC * ST * SG * SG * SmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGCGACCCTCTGGACAGG	SOOOS SSRSS SSSSS SSSS
WV-28834	mA * Sm5Ceom5CeoGeom5Ceo * SG * SA * SC * SC * RC * ST * SC * ST * SG * SG * SmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGCGACCCTCTGGACAGG	SOOOS SSSRS SSSSS SSSS
WV-28835	mA * Sm5Ceom5CeoGeom5Ceo * SG * SA * SC * SC * SC * RT * SC * ST * SG * SG * SmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGCGACCCTCTGGACAGG	SOOOS SSSSR SSSSS SSSS
WV-28836	mA * Sm5Ceom5CeoGeom5Ceo * SG * SA * SC * SC * SC * ST * SC * ST * RG * SG * SmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGCGACCCTCTGGACAGG	SOOOS SSSSS SSRSS SSSS
WV-28837	mA * Sm5Ceom5CeoGeom5Ceo * SG * SA * RC * SC * SC * ST * SC * ST * SG * SGmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGCGACCCTCTGGACAGG	SOOOS SRSSS SSSSO SSSS
WV-28838	mA * Sm5Ceom5CeoGeom5Ceo * SG * SA * SC * RC * SC * ST * SC * ST * SG * SGmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGCGACCCTCTGGACAGG	SOOOS SSRSS SSSSO SSSS

WV-28839	mA * Sm5Ceom5CeoGeom5Ceo * SG * SA * SC * SC * RC * ST * SC * ST * SG * SGmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGCGACCCTCTGGACAGG	SOOOS SSSRS SSSSO SSSS
WV-28840	mA * Sm5Ceom5CeoGeom5Ceo * SG * SA * SC * SC * SC * RT * SC * ST * SG * SGmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGCGACCCTCTGGACAGG	SOOOS SSSRS SSSSO SSSS
WV-28841	mA * Sm5Ceom5CeoGeom5Ceo * SG * SA * SC * SC * SC * ST * SC * ST * RG * SGmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGCGACCCTCTGGACAGG	SOOOS SSSSS SSRSO SSSS
WV-28842	Aeo * Sm5Ceom5CeoGeom5Ceo * SG * SA * RC * SC * SC * ST * SC * ST * SG * SG * RmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGCGACCCTCTGGACAGG	SOOOS SRSSS SSSSR SSSS
WV-28843	Aeo * Sm5Ceom5CeoGeom5Ceo * SG * SA * SC * RC * SC * ST * SC * ST * SG * SG * RmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGCGACCCTCTGGACAGG	SOOOS SRSSS SSSSR SSSS
WV-28844	Aeo * Sm5Ceom5CeoGeom5Ceo * SG * SA * SC * SC * RC * ST * SC * ST * SG * SG * RmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGCGACCCTCTGGACAGG	SOOOS SSSRS SSSSR SSSS
WV-28845	Aeo * Sm5Ceom5CeoGeom5Ceo * SG * SA * SC * SC * SC * RT * SC * ST * SG * SG * RmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGCGACCCTCTGGACAGG	SOOOS SSSRS SSSSR SSSS
WV-28846	Aeo * Sm5Ceom5CeoGeom5Ceo * SG * SA * SC * SC * SC * ST * SC * ST * RG * SG * RmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGCGACCCTCTGGACAGG	SOOOS SSSSS SSRSR SSSS
WV-28847	Aeo * Sm5Ceom5CeoGeom5Ceo * SG * SA * RC * SC * SC * ST * SC * ST * SG * SG * SmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGCGACCCTCTGGACAGG	SOOOS SRSSS SSSSS SSSS

WV-28848	Aeo * Sm5Ceom5CeoGeom5Ceo * SG * SA * SC * RC * SC * ST * SC * ST * SG * SG * SmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGCGACCCTCTGGACAGG	SOOOS SSRSS SSSSS SSSS
WV-28849	Aeo * Sm5Ceom5CeoGeom5Ceo * SG * SA * SC * SC * RC * ST * SC * ST * SG * SG * SmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGCGACCCTCTGGACAGG	SOOOS SSRSS SSSSS SSSS
WV-28850	Aeo * Sm5Ceom5CeoGeom5Ceo * SG * SA * SC * SC * SC * RT * SC * ST * SG * SG * SmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGCGACCCTCTGGACAGG	SOOOS SSSSR SSSSS SSSS
WV-28851	Aeo * Sm5Ceom5CeoGeom5Ceo * SG * SA * SC * SC * SC * ST * SC * ST * RG * SG * SmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGCGACCCTCTGGACAGG	SOOOS SSSSS SSRSS SSSS
WV-28852	Aeo * Sm5Ceom5CeoGeom5Ceo * SG * SA * RC * SC * SC * ST * SC * ST * SG * SGmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGCGACCCTCTGGACAGG	SOOOS SRSSS SSSSO SSSS
WV-28853	Aeo * Sm5Ceom5CeoGeom5Ceo * SG * SA * SC * RC * SC * ST * SC * ST * SG * SGmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGCGACCCTCTGGACAGG	SOOOS SSRSS SSSSO SSSS
WV-28854	Aeo * Sm5Ceom5CeoGeom5Ceo * SG * SA * SC * SC * RC * ST * SC * ST * SG * SGmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGCGACCCTCTGGACAGG	SOOOS SSSRS SSSSO SSSS
WV-28855	Aeo * Sm5Ceom5CeoGeom5Ceo * SG * SA * SC * SC * SC * RT * SC * ST * SG * SGmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGCGACCCTCTGGACAGG	SOOOS SSSSR SSSSO SSSS
WV-28856	Aeo * Sm5Ceom5CeoGeom5Ceo * SG * SA * SC * SC * SC * ST * SC * ST * RG * SGmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGCGACCCTCTGGACAGG	SOOOS SSSSS SSRSO SSSS
WV-28857	mA * Sm5Ceom5CeoGeomU * SG * SA * RC * SC * SC * ST * SC * ST * SG * SG * RmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGUGACCCTCTGGACAGG	SOOOS SRSSS SSSSR SSSS

WV-28858	mA * Sm5Ceom5CeoGeomU * SG * SA * SC * RC * SC * ST * SC * ST * SG * SG * RmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGUGACCCTCTGGACAGG	SOOOS SSRSS SSSSR SSSS
WV-28859	mA * Sm5Ceom5CeoGeomU * SG * SA * SC * SC * RC * ST * SC * ST * SG * SG * RmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGUGACCCTCTGGACAGG	SOOOS SSRSS SSSSR SSSS
WV-28860	mA * Sm5Ceom5CeoGeomU * SG * SA * SC * SC * SC * RT * SC * ST * SG * SG * RmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGUGACCCTCTGGACAGG	SOOOS SSSSR SSSSR SSSS
WV-28861	mA * Sm5Ceom5CeoGeomU * SG * SA * SC * SC * SC * ST * SC * ST * RG * SG * RmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGUGACCCTCTGGACAGG	SOOOS SSSSS SSRSR SSSS
WV-28862	mA * Sm5Ceom5CeoGeomU * SG * SA * RC * SC * SC * ST * SC * ST * SG * SG * SmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGUGACCCTCTGGACAGG	SOOOS SRSSS SSSSS SSSS
WV-28863	mA * Sm5Ceom5CeoGeomU * SG * SA * SC * RC * SC * ST * SC * ST * SG * SG * SmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGUGACCCTCTGGACAGG	SOOOS SSRSS SSSSS SSSS
WV-28864	mA * Sm5Ceom5CeoGeomU * SG * SA * SC * SC * RC * ST * SC * ST * SG * SG * SmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGUGACCCTCTGGACAGG	SOOOS SSRSS SSSSS SSSS
WV-28865	mA * Sm5Ceom5CeoGeomU * SG * SA * SC * SC * SC * RT * SC * ST * SG * SG * SmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGUGACCCTCTGGACAGG	SOOOS SSSSR SSSSS SSSS
WV-28866	mA * Sm5Ceom5CeoGeomU * SG * SA * SC * SC * SC * ST * SC * ST * RG * SG * SmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGUGACCCTCTGGACAGG	SOOOS SSSSS SSRSS SSSS
WV-28867	mA * Sm5Ceom5CeoGeomU * SG * SA * RC * SC * SC * ST * SC * ST * SG * SGmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGUGACCCTCTGGACAGG	SOOOS SRSSS SSSSO SSSS
WV-28868	mA * Sm5Ceom5CeoGeomU * SG * SA * SC * RC * SC * ST * SC * ST * SG * SGmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGUGACCCTCTGGACAGG	SOOOS SSRSS SSSSO SSSS
WV-28869	mA * Sm5Ceom5CeoGeomU * SG * SA * SC * SC * RC * ST * SC * ST * SG * SGmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGUGACCCTCTGGACAGG	SOOOS SSRSS SSSSO SSSS

WV-28870	mA * Sm5Ceom5CeoGeomU * SG * SA * SC * SC * SC * RT * SC * ST * SG * SGmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGUGACCCTCTGGACAGG	SOOS SSSSR SSSSO SSSS
WV-28871	mA * Sm5Ceom5CeoGeomU * SG * SA * SC * SC * SC * ST * SC * ST * RG * SGmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGUGACCCTCTGGACAGG	SOOS SSSSS SSRSO SSSS
WV-28878	mG * SmUn001RmU * SmGn001RmA * ST * SC * RT * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * Rm5Ceon001RAeoGeon001Rm5Ceo * STeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SnRSnRS SRSSR SSSSR nROnRS
WV-28879	mG * SmUn001RmUmGn001RmA * ST * SC * RT * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * Rm5Ceon001RAeoGeon001Rm5Ceo * STeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SnROnRS SRSSR SSSSR nROnRS
WV-28880	mG * SmUn001RmUmGn001RmA * ST * SC * RT * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * Rm5CeoAeoGeon001Rm5Ceo * STeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SnROnRS SRSSR SSSSR OOnRS
WV-28881	mG * SmUn001RmU * SmGmA * ST * SC * RT * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * Rm5Ceon001RAeoGeon001Rm5Ceo * STeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SnRSOS SRSSR SSSSRnROnRS
WV-29910	Aeo * SGeoAeoGeoGeo * SA * Rm5C * SG * SC * Sm5C * SG * ST * SG * SC * SA * SGeoGeoGeom5Ceo * STeo	AGAGGACGCCGTGCAGGGCT	SOOS RSSSS SSSSS OOS
WV-29911	Aeo * SGeoAeoGeoGeo * SA * Sm5C * RG * SC * Sm5C * SG * ST * SG * SC * SA * SGeoGeoGeom5Ceo * STeo	AGAGGACGCCGTGCAGGGCT	SOOS SRSSS SSSSS OOS
WV-29912	Aeo * SGeoAeoGeoGeo * SA * Sm5C * SG * RC * Sm5C * SG * ST * SG * SC * SA * SGeoGeoGeom5Ceo * STeo	AGAGGACGCCGTGCAGGGCT	SOOS SRSSS SSSSS OOS
WV-29913	Teo * SAeoGeoAeoGeo * SG * SA * Rm5C * SG * SC * Sm5C * SG * ST * SG * SC * SAeoGeoGeoGeo * Sm5Ceo	TAGAGGACGCCGTGCAGGGC	SOOS SRSSS SSSSS OOS

WV-29914	Teo * SAeoGeoAeoGeo * SG * SA * Sm5C * RG * SC * Sm5C * SG * ST * SG * SC * SAeoGeoGeoGeo * Sm5Ceo	TAGAGGACGCCGTGCAGGGC	S00OS SSRSS SSSSS 00OS
WV-29915	Teo * SAeoGeoAeoGeo * SG * SA * Sm5C * SG * RC * Sm5C * SG * ST * SG * SC * SAeoGeoGeoGeo * Sm5Ceo	TAGAGGACGCCGTGCAGGGC	S00OS SSSRS SSSSS 00OS
WV-29916	Aeo * STeoAeoGeoAeo * SG * SG * SA * Rm5C * SG * SC * Sm5C * SG * ST * SG * Sm5CeoAeoGeoGeo * SGeo	ATAGAGGACGCCGTGCAGGG	S00OS SSRSS SSSSS 00OS
WV-29917	Aeo * STeoAeoGeoAeo * SG * SG * SA * Sm5C * RG * SC * Sm5C * SG * ST * SG * Sm5CeoAeoGeoGeo * SGeo	ATAGAGGACGCCGTGCAGGG	S00OS SSSRS SSSSS 00OS
WV-29918	Aeo * STeoAeoGeoAeo * SG * SG * SA * Sm5C * SG * RC * Sm5C * SG * ST * SG * Sm5CeoAeoGeoGeo * SGeo	ATAGAGGACGCCGTGCAGGG	S00OS SSSSR SSSSS 00OS
WV-29919	m5Ceo * SAeoTeoAeoGeo * SA * SG * SG * SA * Rm5C * SG * SC * Sm5C * SG * ST * SGeom5CeoAeoGeo * SGeo	CATAGAGGACGCCGTGCAGG	S00OS SSSRS SSSSS 00OS
WV-29920	m5Ceo * SAeoTeoAeoGeo * SA * SG * SG * SA * Sm5C * RG * SC * Sm5C * SG * ST * SGeom5CeoAeoGeo * SGeo	CATAGAGGACGCCGTGCAGG	S00OS SSSSR SSSSS 00OS
WV-29921	m5Ceo * SAeoTeoAeoGeo * SA * SG * SG * SA * Sm5C * SG * RC * Sm5C * SG * ST * SGeom5CeoAeoGeo * SGeo	CATAGAGGACGCCGTGCAGG	S00OS SSSSS RSSSS 00OS
WV-29922	Aeo * Sm5CeoAeoTeoAeo * SG * SA * SG * SG * SA * Rm5C * SG * SC * Sm5C * SG * STeoGeom5CeoAeo * SGeo	ACATAGAGGACGCCGTGCAG	S00OS SSSSR SSSSS 00OS
WV-29923	Aeo * Sm5CeoAeoTeoAeo * SG * SA * SG * SG * SA * Sm5C * RG * SC * Sm5C * SG * STeoGeom5CeoAeo * SGeo	ACATAGAGGACGCCGTGCAG	S00OS SSSSS RSSSS 00OS
WV-29924	Aeo * Sm5CeoAeoTeoAeo * SG * SA * SG * SG * SA * Sm5C * SG * RC * Sm5C * SG * STeoGeom5CeoAeo * SGeo	ACATAGAGGACGCCGTGCAG	S00OS SSSSS SRSSS 00OS
WV-29925	m5Ceo * SAeom5CeoAeoTeo * SA * SG * SA * SG * SG * SA * Rm5C * SG * SC * Sm5C * SGeoTeoGeom5Ceo * SAeo	CACATAGAGGACGCCGTGCA	S00OS SSSSS RSSSS 00OS

WV-29926	m5Ceo * SAeom5CeoAeoTeo * SA * SG * SA * SG * SG * SA * Sm5C * RG * SC * Sm5C * SGeoTeoGeom5Ceo * SAeo	CACATAGAGGACGCCGTGCA	S00OS SSSSS SRSSS 00OS
WV-29927	m5Ceo * SAeom5CeoAeoTeo * SA * SG * SA * SG * SG * SA * Sm5C * SG * RC * Sm5C * SGeoTeoGeom5Ceo * SAeo	CACATAGAGGACGCCGTGCA	S00OS SSSSS SSRSS 00OS
WV-29928	Geo * Sm5CeoAeom5CeoAeo * ST * SA * SG * SA * SG * SG * SA * Rm5C * SG * SC * Sm5CeoGeoTeoGeo * Sm5Ceo	GCACATAGAGGACGCCGTGC	S00OS SSSSS SRSSS 00OS
WV-29929	Geo * Sm5CeoAeom5CeoAeo * ST * SA * SG * SA * SG * SG * SA * Sm5C * RG * SC * Sm5CeoGeoTeoGeo * Sm5Ceo	GCACATAGAGGACGCCGTGC	S00OS SSSSS SSRSS 00OS
WV-29930	Geo * Sm5CeoAeom5CeoAeo * ST * SA * SG * SA * SG * SG * SA * Sm5C * SG * RC * Sm5CeoGeoTeoGeo * Sm5Ceo	GCACATAGAGGACGCCGTGC	S00OS SSSSS SSSRS 00OS
WV-29931	Aeo * SGeoAeoGeoGeo * SA * Rm5C * SG * SC * Sm5C * SG * ST * SG * SC * SA * SmG * SmG * SmG * SmC * SmU	AGAGGACGCCGTGCAGGGCU	S00OS RSSSS SSSSS SSSS
WV-29932	Aeo * SGeoAeoGeoGeo * SA * Sm5C * RG * SC * Sm5C * SG * ST * SG * SC * SA * SmG * SmG * SmG * SmC * SmU	AGAGGACGCCGTGCAGGGCU	S00OS SRSSS SSSSS SSSS
WV-29933	Aeo * SGeoAeoGeoGeo * SA * Sm5C * SG * RC * Sm5C * SG * ST * SG * SC * SA * SmG * SmG * SmG * SmC * SmU	AGAGGACGCCGTGCAGGGCU	S00OS SSRSS SSSSS SSSS
WV-29934	Teo * SAeoGeoAeoGeo * SG * SA * Rm5C * SG * SC * Sm5C * SG * ST * SG * SC * SmA * SmG * SmG * SmG * SmC	TAGAGGACGCCGTGCAGGGC	S00OS SRSSS SSSSS SSSS
WV-29935	Teo * SAeoGeoAeoGeo * SG * SA * Sm5C * RG * SC * Sm5C * SG * ST * SG * SC * SmA * SmG * SmG * SmG * SmC	TAGAGGACGCCGTGCAGGGC	S00OS SSRSS SSSSS SSSS
WV-29936	Teo * SAeoGeoAeoGeo * SG * SA * Sm5C * SG * RC * Sm5C * SG * ST * SG * SC * SmA * SmG * SmG * SmG * SmC	TAGAGGACGCCGTGCAGGGC	S00OS SSSRS SSSSS SSSS

WV-29937	Aeo * STeoAeoGeoAeo * SG * SG * SA * Rm5C * SG * SC * Sm5C * SG * ST * SG * SmC * SmA * SmG * SmG * SmG	ATAGAGGACGCCGTGCAGGG	S00OS SSRSS SSSSS SSSS
WV-29938	Aeo * STeoAeoGeoAeo * SG * SG * SA * Sm5C * RG * SC * Sm5C * SG * ST * SG * SmC * SmA * SmG * SmG * SmG	ATAGAGGACGCCGTGCAGGG	S00OS SSSRS SSSSS SSSS
WV-29939	Aeo * STeoAeoGeoAeo * SG * SG * SA * Sm5C * SG * RC * Sm5C * SG * ST * SG * SmC * SmA * SmG * SmG * SmG	ATAGAGGACGCCGTGCAGGG	S00OS SSSSR SSSSS SSSS
WV-29940	m5Ceo * SAeoTeoAeoGeo * SA * SG * SG * SA * Rm5C * SG * SC * Sm5C * SG * ST * SmG * SmC * SmA * SmG * SmG	CATAGAGGACGCCGTGCAGG	S00OS SSSRS SSSSS SSSS
WV-29941	m5Ceo * SAeoTeoAeoGeo * SA * SG * SG * SA * Sm5C * RG * SC * Sm5C * SG * ST * SmG * SmC * SmA * SmG * SmG	CATAGAGGACGCCGTGCAGG	S00OS SSSSR SSSSS SSSS
WV-29942	m5Ceo * SAeoTeoAeoGeo * SA * SG * SG * SA * Sm5C * SG * RC * Sm5C * SG * ST * SmG * SmC * SmA * SmG * SmG	CATAGAGGACGCCGTGCAGG	S00OS SSSSS RSSSS SSSS
WV-29943	Aeo * Sm5CeoAeoTeoAeo * SG * SA * SG * SG * SA * Rm5C * SG * SC * Sm5C * SG * SmU * SmG * SmC * SmA * SmG	ACATAGAGGACGCCGUGCAG	S00OS SSSSR SSSSS SSSS
WV-29944	Aeo * Sm5CeoAeoTeoAeo * SG * SA * SG * SG * SA * Sm5C * RG * SC * Sm5C * SG * SmU * SmG * SmC * SmA * SmG	ACATAGAGGACGCCGUGCAG	S00OS SSSSS RSSSS SSSS
WV-29945	Aeo * Sm5CeoAeoTeoAeo * SG * SA * SG * SG * SA * Sm5C * SG * RC * Sm5C * SG * SmU * SmG * SmC * SmA * SmG	ACATAGAGGACGCCGUGCAG	S00OS SSSSS SRSSS SSSS

WV-29946	m5Ceo * SAeom5CeoAeoTeo * SA * SG * SA * SG * SG * SA * Rm5C * SG * SC * Sm5C * SmG * SmU * SmG * SmC * SmA	CACATAGAGGACGCCGUGCA	S00OS SSSSS RSSSS SSSS
WV-29947	m5Ceo * SAeom5CeoAeoTeo * SA * SG * SA * SG * SG * SA * Sm5C * RG * SC * Sm5C * SmG * SmU * SmG * SmC * SmA	CACATAGAGGACGCCGUGCA	S00OS SSSSS SRSSS SSSS
WV-29948	m5Ceo * SAeom5CeoAeoTeo * SA * SG * SA * SG * SG * SA * Sm5C * SG * RC * Sm5C * SmG * SmU * SmG * SmC * SmA	CACATAGAGGACGCCGUGCA	S00OS SSSSS SSRSS SSSS
WV-29949	Geo * Sm5CeoAeom5CeoAeo * ST * SA * SG * SA * SG * SG * SA * Rm5C * SG * SC * Sm5mC * SmG * SmU * SmG * SmC	GCACATAGAGGACGCCGUGC	S00OS SSSSS SRSSS SSSS
WV-29950	Geo * Sm5CeoAeom5CeoAeo * ST * SA * SG * SA * SG * SG * SA * Sm5C * RG * SC * Sm5mC * SmG * SmU * SmG * SmC	GCACATAGAGGACGCCGUGC	S00OS SSSSS SSRSS SSSS
WV-29951	Geo * Sm5CeoAeom5CeoAeo * ST * SA * SG * SA * SG * SG * SA * Sm5C * SG * RC * Sm5mC * SmG * SmU * SmG * SmC	GCACATAGAGGACGCCGUGC	S00OS SSSSS SSSRS SSSS
WV-29952	mA * SmG * SmA * SmG * SmG * SA * Rm5C * SG * SC * Sm5C * SG * ST * SG * SC * SA * SGeoGeoGeom5Ceo * STeo	AGAGGACGCCGTGCAGGGCT	SSSSS RSSSS SSSSS 00OS
WV-29953	mA * SmG * SmA * SmG * SmG * SA * Sm5C * RG * SC * Sm5C * SG * ST * SG * SC * SA * SGeoGeoGeom5Ceo * STeo	AGAGGACGCCGTGCAGGGCT	SSSSS SRSSS SSSSS 00OS
WV-29954	mA * SmG * SmA * SmG * SmG * SA * Sm5C * SG * RC * Sm5C * SG * ST * SG * SC * SA * SGeoGeoGeom5Ceo * STeo	AGAGGACGCCGTGCAGGGCT	SSSSS SSRSS SSSSS 00OS

WV-29955	mU * SmA * SmG * SmA * SmG * SG * SA * Rm5C * SG * SC * Sm5C * SG * ST * SG * SC * SAeoGeoGeoGeo * Sm5Ceo	UAGAGGACGCCGTGCAGGGC	SSSSS SRSSS SSSSS 00OS
WV-29956	mU * SmA * SmG * SmA * SmG * SG * SA * Sm5C * RG * SC * Sm5C * SG * ST * SG * SC * SAeoGeoGeoGeo * Sm5Ceo	UAGAGGACGCCGTGCAGGGC	SSSSS SSRSS SSSSS 00OS
WV-29957	mU * SmA * SmG * SmA * SmG * SG * SA * Sm5C * SG * RC * Sm5C * SG * ST * SG * SC * SAeoGeoGeoGeo * Sm5Ceo	UAGAGGACGCCGTGCAGGGC	SSSSS SSSRS SSSSS 00OS
WV-29958	mA * SmU * SmA * SmG * SmA * SG * SG * SA * Rm5C * SG * SC * Sm5C * SG * ST * SG * Sm5CeoAeoGeoGeo * SGeo	AUAGAGGACGCCGTGCAGGG	SSSSS SSRSS SSSSS 00OS
WV-29959	mA * SmU * SmA * SmG * SmA * SG * SG * SA * Sm5C * RG * SC * Sm5C * SG * ST * SG * Sm5CeoAeoGeoGeo * SGeo	AUAGAGGACGCCGTGCAGGG	SSSSS SSSRS SSSSS 00OS
WV-29960	mA * SmU * SmA * SmG * SmA * SG * SG * SA * Sm5C * SG * RC * Sm5C * SG * ST * SG * Sm5CeoAeoGeoGeo * SGeo	AUAGAGGACGCCGTGCAGGG	SSSSS SSSSR SSSSS 00OS
WV-29961	mC * SmA * SmU * SmA * SmG * SA * SG * SG * SA * Rm5C * SG * SC * Sm5C * SG * ST * SGeom5CeoAeoGeo * SGeo	CAUAGAGGACGCCGTGCAGG	SSSSS SSSRS SSSSS 00OS
WV-29962	mC * SmA * SmU * SmA * SmG * SA * SG * SG * SA * Sm5C * RG * SC * Sm5C * SG * ST * SGeom5CeoAeoGeo * SGeo	CAUAGAGGACGCCGTGCAGG	SSSSS SSSSR SSSSS 00OS
WV-29963	mC * SmA * SmU * SmA * SmG * SA * SG * SG * SA * Sm5C * SG * RC * Sm5C * SG * ST * SGeom5CeoAeoGeo * SGeo	CAUAGAGGACGCCGTGCAGG	SSSSS SSSSS RSSSS 00OS

WV-29964	mA * SmC * SmA * SmU * SmA * SG * SA * SG * SG * SA * Rm5C * SG * SC * Sm5C * SG * STeoGeom5CeoAeo * SGeo	ACAUAGAGGACGCCGTGCAG	SSSSS SSSSR SSSSS 00OS
WV-29965	mA * SmC * SmA * SmU * SmA * SG * SA * SG * SG * SA * Sm5C * RG * SC * Sm5C * SG * STeoGeom5CeoAeo * SGeo	ACAUAGAGGACGCCGTGCAG	SSSSS SSSSS RSSSS 00OS
WV-29966	mA * SmC * SmA * SmU * SmA * SG * SA * SG * SG * SA * Sm5C * SG * RC * Sm5C * SG * STeoGeom5CeoAeo * SGeo	ACAUAGAGGACGCCGTGCAG	SSSSS SSSSS SRSSS 00OS
WV-29967	mC * SmA * SmC * SmA * SmU * SA * SG * SA * SG * SG * SA * Rm5C * SG * SC * Sm5C * SGeoTeoGeom5Ceo * SAeo	CACAUAGAGGACGCCGTGCA	SSSSS SSSSS RSSSS 00OS
WV-29968	mC * SmA * SmC * SmA * SmU * SA * SG * SA * SG * SG * SA * Sm5C * RG * SC * Sm5C * SGeoTeoGeom5Ceo * SAeo	CACAUAGAGGACGCCGTGCA	SSSSS SSSSS SRSSS 00OS
WV-29969	mC * SmA * SmC * SmA * SmU * SA * SG * SA * SG * SG * SA * Sm5C * SG * RC * Sm5C * SGeoTeoGeom5Ceo * SAeo	CACAUAGAGGACGCCGTGCA	SSSSS SSSSS SSRSS 00OS
WV-29970	mG * SmC * SmA * SmC * SmA * ST * SA * SG * SA * SG * SG * SA * Rm5C * SG * SC * Sm5CeoGeoTeoGeo * Sm5Ceo	GCACATAGAGGACGCCGTGC	SSSSS SSSSS SRSSS 00OS
WV-29971	mG * SmC * SmA * SmC * SmA * ST * SA * SG * SA * SG * SG * SA * Sm5C * RG * SC * Sm5CeoGeoTeoGeo * Sm5Ceo	GCACATAGAGGACGCCGTGC	SSSSS SSSSS SSRSS 00OS
WV-29972	mG * SmC * SmA * SmC * SmA * ST * SA * SG * SA * SG * SG * SA * Sm5C * SG * RC * Sm5CeoGeoTeoGeo * Sm5Ceo	GCACATAGAGGACGCCGTGC	SSSSS SSSSS SSSRS 00OS

WV-29973	Aeo * SGeon001Aeon001Geon001Geo * SA * Rm5C * SG * SC * Sm5C * SG * ST * SG * SC * SA * SGeoGeoGeom5Ceo * STeo	AGAGGACGCCGTGCAGGGCT	SnXnXnXS RSSSS SSSSS OOS
WV-29974	Aeo * SGeon001Aeon001Geon001Geo * SA * Sm5C * RG * SC * Sm5C * SG * ST * SG * SC * SA * SGeoGeoGeom5Ceo * STeo	AGAGGACGCCGTGCAGGGCT	SnXnXnXS SRSSS SSSSS OOS
WV-29975	Aeo * SGeon001Aeon001Geon001Geo * SA * Sm5C * SG * RC * Sm5C * SG * ST * SG * SC * SA * SGeoGeoGeom5Ceo * STeo	AGAGGACGCCGTGCAGGGCT	SnXnXnXS SSRSS SSSSS OOS
WV-29976	Teo * SAeon001Geon001Aeon001Geo * SG * SA * Rm5C * SG * SC * Sm5C * SG * ST * SG * SC * SAeoGeoGeoGeo * Sm5Ceo	TAGAGGACGCCGTGCAGGGC	SnXnXnXS SRSSS SSSSS OOS
WV-29977	Teo * SAeon001Geon001Aeon001Geo * SG * SA * Sm5C * RG * SC * Sm5C * SG * ST * SG * SC * SAeoGeoGeoGeo * Sm5Ceo	TAGAGGACGCCGTGCAGGGC	SnXnXnXS SSRSS SSSSS OOS
WV-29978	Teo * SAeon001Geon001Aeon001Geo * SG * SA * Sm5C * SG * RC * Sm5C * SG * ST * SG * SC * SAeoGeoGeoGeo * Sm5Ceo	TAGAGGACGCCGTGCAGGGC	SnXnXnXS SSRSR SSSSS OOS
WV-29979	Aeo * STeon001Aeon001Geon001Aeo * SG * SG * SA * Rm5C * SG * SC * Sm5C * SG * ST * SG * Sm5CeoAeoGeoGeo * SGeo	ATAGAGGACGCCGTGCAGGG	SnXnXnXS SSRSS SSSSS OOS
WV-29980	Aeo * STeon001Aeon001Geon001Aeo * SG * SG * SA * Sm5C * RG * SC * Sm5C * SG * ST * SG * Sm5CeoAeoGeoGeo * SGeo	ATAGAGGACGCCGTGCAGGG	SnXnXnXS SSRSR SSSSS OOS
WV-29981	Aeo * STeon001Aeon001Geon001Aeo * SG * SG * SA * Sm5C * SG * RC * Sm5C * SG * ST * SG * Sm5CeoAeoGeoGeo * SGeo	ATAGAGGACGCCGTGCAGGG	SnXnXnXS SSSSR SSSSS OOS

WV-29982	m5Ceo * SAeon001Teon001Aeon001Geo * SA * SG * SG * SA * Rm5C * SG * SC * Sm5C * SG * ST * SGeom5CeoAeoGeo * SGeo	CATAGAGGACGCCGTGCAGG	SnXnXnXS SSSRS SSSSS OOS
WV-29983	m5Ceo * SAeon001Teon001Aeon001Geo * SA * SG * SG * SA * Sm5C * RG * SC * Sm5C * SG * ST * SGeom5CeoAeoGeo * SGeo	CATAGAGGACGCCGTGCAGG	SnXnXnXS SSSSR SSSSS OOS
WV-29984	m5Ceo * SAeon001Teon001Aeon001Geo * SA * SG * SG * SA * Sm5C * SG * RC * Sm5C * SG * ST * SGeom5CeoAeoGeo * SGeo	CATAGAGGACGCCGTGCAGG	SnXnXnXS SSSSS RSSSS OOS
WV-29985	Aeo * Sm5Ceon001Aeon001Teon001Aeo * SG * SA * SG * SG * SA * Rm5C * SG * SC * Sm5C * SG * STeoGeom5CeoAeo * SGeo	ACATAGAGGACGCCGTGCAG	SnXnXnXS SSSSR SSSSS OOS
WV-29986	Aeo * Sm5Ceon001Aeon001Teon001Aeo * SG * SA * SG * SG * SA * Sm5C * RG * SC * Sm5C * SG * STeoGeom5CeoAeo * SGeo	ACATAGAGGACGCCGTGCAG	SnXnXnXS SSSSS RSSSS OOS
WV-29987	Aeo * Sm5Ceon001Aeon001Teon001Aeo * SG * SA * SG * SG * SA * Sm5C * SG * RC * Sm5C * SG * STeoGeom5CeoAeo * SGeo	ACATAGAGGACGCCGTGCAG	SnXnXnXS SSSSS SRSSS OOS
WV-29988	m5Ceo * SAeon001m5Ceon001Aeon001Teo * SA * SG * SA * SG * SG * SA * Rm5C * SG * SC * Sm5C * SGeoTeoGeom5Ceo * SAeo	CACATAGAGGACGCCGTGCA	SnXnXnXS SSSSS RSSSS OOS
WV-29989	m5Ceo * SAeon001m5Ceon001Aeon001Teo * SA * SG * SA * SG * SG * SA * Sm5C * RG * SC * Sm5C * SGeoTeoGeom5Ceo * SAeo	CACATAGAGGACGCCGTGCA	SnXnXnXS SSSSS SRSSS OOS

WV-29990	m5Ceon * SAeon001m5Ceon001Aeon001Teo * SA * SG * SA * SG * SG * SA * Sm5C * SG * RC * Sm5C * SGeoTeoGeom5Ceo * SAeo	CACATAGAGGACGCCGTGCA	SnXnXnXS SSSSS SSRSS OOS
WV-29991	Geo * Sm5Ceon001Aeon001m5Ceon001Aeo * ST * SA * SG * SA * SG * SG * SA * Rm5C * SG * SC * Sm5CeoGeoTeoGeo * Sm5Ceo	GCACATAGAGGACGCCGTGC	SnXnXnXS SSSSS SRSSS OOS
WV-29992	Geo * Sm5Ceon001Aeon001m5Ceon001Aeo * ST * SA * SG * SA * SG * SG * SA * Sm5C * RG * SC * Sm5CeoGeoTeoGeo * Sm5Ceo	GCACATAGAGGACGCCGTGC	SnXnXnXS SSSSS SSRSS OOS
WV-29993	Geo * Sm5Ceon001Aeon001m5Ceon001Aeo * ST * SA * SG * SA * SG * SG * SA * Sm5C * SG * RC * Sm5CeoGeoTeoGeo * Sm5Ceo	GCACATAGAGGACGCCGTGC	SnXnXnXS SSSSS SSRS OOS
WV-29994	Aeo * SGeoAeoGeoGeo * SA * Rm5C * SG * SC * Sm5C * SG * ST * SG * SC * SA * SGeon001Geon001Geon001m5Ceo * STeo	AGAGGACGCCGTGCAGGGCT	SOOS RSSSS SSSSS nXnXnXS
WV-29995	Aeo * SGeoAeoGeoGeo * SA * Sm5C * RG * SC * Sm5C * SG * ST * SG * SC * SA * SGeon001Geon001Geon001m5Ceo * STeo	AGAGGACGCCGTGCAGGGCT	SOOS SRSSS SSSSS nXnXnXS
WV-29996	Aeo * SGeoAeoGeoGeo * SA * Sm5C * SG * RC * Sm5C * SG * ST * SG * SC * SA * SGeon001Geon001Geon001m5Ceo * STeo	AGAGGACGCCGTGCAGGGCT	SOOS SSRSS SSSSS nXnXnXS

WV-29997	Teo * SAeoGeoAeoGeo * SG * SA * Rm5C * SG * SC * Sm5C * SG * ST * SG * SC * SAeon001Geon001Geon001Geo * Sm5Ceo	TAGAGGACGCCGTGCAGGGC	S00OS SRSSS SSSSS nXnXnXS
WV-29998	Teo * SAeoGeoAeoGeo * SG * SA * Sm5C * RG * SC * Sm5C * SG * ST * SG * SC * SAeon001Geon001Geon001Geo * Sm5Ceo	TAGAGGACGCCGTGCAGGGC	S00OS SSRSS SSSSS nXnXnXS
WV-29999	Teo * SAeoGeoAeoGeo * SG * SA * Sm5C * SG * RC * Sm5C * SG * ST * SG * SC * SAeon001Geon001Geon001Geo * Sm5Ceo	TAGAGGACGCCGTGCAGGGC	S00OS SSSRS SSSSS nXnXnXS
WV-30000	Aeo * STeoAeoGeoAeo * SG * SG * SA * Rm5C * SG * SC * Sm5C * SG * ST * SG * Sm5Ceon001Aeon001Geon001Geo * SGeo	ATAGAGGACGCCGTGCAGGG	S00OS SSRSS SSSSS nXnXnXS
WV-30001	Aeo * STeoAeoGeoAeo * SG * SG * SA * Sm5C * RG * SC * Sm5C * SG * ST * SG * Sm5Ceon001Aeon001Geon001Geo * SGeo	ATAGAGGACGCCGTGCAGGG	S00OS SSSRS SSSSS nXnXnXS
WV-30002	Aeo * STeoAeoGeoAeo * SG * SG * SA * Sm5C * SG * RC * Sm5C * SG * ST * SG * Sm5Ceon001Aeon001Geon001Geo * SGeo	ATAGAGGACGCCGTGCAGGG	S00OS SSSSR SSSSS nXnXnXS
WV-30003	m5Ceo * SAeoTeoAeoGeo * SA * SG * SG * SA * Rm5C * SG * SC * Sm5C * SG * ST * SGeon001m5Ceon001Aeon001Geo * SGeo	CATAGAGGACGCCGTGCAGG	S00OS SSSRS SSSSS nXnXnXS

WV-30004	m5Ceo * SAeoTeoAeoGeo * SA * SG * SG * SA * Sm5C * RG * SC * Sm5C * SG * ST * SGeon001m5Ceon001Aeon001Geo * SGeo	CATAGAGGACGCCGTGCAGG	SOOOS SSSSR SSSSS nXnXnXS
WV-30005	m5Ceo * SAeoTeoAeoGeo * SA * SG * SG * SA * Sm5C * SG * RC * Sm5C * SG * ST * SGeon001m5Ceon001Aeon001Geo * SGeo	CATAGAGGACGCCGTGCAGG	SOOOS SSSSS RSSSS nXnXnXS
WV-30006	Aeo * Sm5CeoAeoTeoAeo * SG * SA * SG * SG * SA * Rm5C * SG * SC * Sm5C * SG * STeon001Geon001m5Ceon001Aeo * SGeo	ACATAGAGGACGCCGTGCAG	SOOOS SSSSR SSSSS nXnXnXS
WV-30007	Aeo * Sm5CeoAeoTeoAeo * SG * SA * SG * SG * SA * Sm5C * RG * SC * Sm5C * SG * STeon001Geon001m5Ceon001Aeo * SGeo	ACATAGAGGACGCCGTGCAG	SOOOS SSSSS RSSSS nXnXnXS
WV-30008	Aeo * Sm5CeoAeoTeoAeo * SG * SA * SG * SG * SA * Sm5C * SG * RC * Sm5C * SG * STeon001Geon001m5Ceon001Aeo * SGeo	ACATAGAGGACGCCGTGCAG	SOOOS SSSSS SRSSS nXnXnXS
WV-30009	m5Ceo * SAeom5CeoAeoTeo * SA * SG * SA * SG * SG * SA * Rm5C * SG * SC * Sm5C * SGeon001Teon001Geon001m5Ceo * SAeo	CACATAGAGGACGCCGTGCA	SOOOS SSSSS RSSSS nXnXnXS
WV-30010	m5Ceo * SAeom5CeoAeoTeo * SA * SG * SA * SG * SG * SA * Sm5C * RG * SC * Sm5C * SGeon001Teon001Geon001m5Ceo * SAeo	CACATAGAGGACGCCGTGCA	SOOOS SSSSS SRSSS nXnXnXS

WV-30011	m5Ceo * SAeom5CeoAeoTeo * SA * SG * SA * SG * SG * SA * Sm5C * SG * RC * Sm5C * SGeon001Teon001Geon001m5Ceo * SAeo	CACATAGAGGACGCCGTGCA	SOOOS SSSSS SSRSS nXnXnXS
WV-30012	Geo * Sm5CeoAeom5CeoAeo * ST * SA * SG * SA * SG * SG * SA * Rm5C * SG * SC * Sm5Ceon001Geon001Teon001Geo * Sm5Ceo	GCACATAGAGGACGCCGTGC	SOOOS SSSSS SRSSS nXnXnXS
WV-30013	Geo * Sm5CeoAeom5CeoAeo * ST * SA * SG * SA * SG * SG * SA * Sm5C * RG * SC * Sm5Ceon001Geon001Teon001Geo * Sm5Ceo	GCACATAGAGGACGCCGTGC	SOOOS SSSSS SSRSS nXnXnXS
WV-30014	Geo * Sm5CeoAeom5CeoAeo * ST * SA * SG * SA * SG * SG * SA * Sm5C * SG * RC * Sm5Ceon001Geon001Teon001Geo * Sm5Ceo	GCACATAGAGGACGCCGTGC	SOOOS SSSSS SSRS nXnXnXS
WV-30015	Aeo * SGeon001Aeon001Geon001Geo * SA * Rm5C * SG * SC * Sm5C * SG * ST * SG * SC * SA * SmG * SmG * SmG * SmC * SmU	AGAGGACGCCGTGCAGGGCU	SnXnXnXS RSSSS SSSSS SSSS
WV-30016	Aeo * SGeon001Aeon001Geon001Geo * SA * Sm5C * RG * SC * Sm5C * SG * ST * SG * SC * SA * SmG * SmG * SmG * SmC * SmU	AGAGGACGCCGTGCAGGGCU	SnXnXnXS SRSSS SSSSS SSSS
WV-30017	Aeo * SGeon001Aeon001Geon001Geo * SA * Sm5C * SG * RC * Sm5C * SG * ST * SG * SC * SA * SmG * SmG * SmG * SmC * SmU	AGAGGACGCCGTGCAGGGCU	SnXnXnXS SSRSS SSSSS SSSS
WV-30018	Teo * SAeon001Geon001Aeon001Geo * SG * SA * Rm5C * SG * SC * Sm5C * SG * ST * SG * SC * SmA * SmG * SmG * SmG * SmC	TAGAGGACGCCGTGCAGGGC	SnXnXnXS SRSSS SSSSS SSSS

WV-30019	Teo * SAeon001Geon001Aeon001Geo * SG * SA * Sm5C * RG * SC * Sm5C * SG * ST * SG * SC * SmA * SmG * SmG * SmG * SmC	TAGAGGACGCCGTGCAGGGC	SnXnXnXS SSRSS SSSSS SSSS
WV-30020	Teo * SAeon001Geon001Aeon001Geo * SG * SA * Sm5C * SG * RC * Sm5C * SG * ST * SG * SC * SmA * SmG * SmG * SmG * SmC	TAGAGGACGCCGTGCAGGGC	SnXnXnXS SSSRS SSSSS SSSS
WV-30021	Aeo * STeon001Aeon001Geon001Aeo * SG * SG * SA * Rm5C * SG * SC * Sm5C * SG * ST * SG * SmC * SmA * SmG * SmG * SmG	ATAGAGGACGCCGTGCAGGG	SnXnXnXS SSRSS SSSSS SSSS
WV-30022	Aeo * STeon001Aeon001Geon001Aeo * SG * SG * SA * Sm5C * RG * SC * Sm5C * SG * ST * SG * SmC * SmA * SmG * SmG * SmG	ATAGAGGACGCCGTGCAGGG	SnXnXnXS SSSRS SSSSS SSSS
WV-30023	Aeo * STeon001Aeon001Geon001Aeo * SG * SG * SA * Sm5C * SG * RC * Sm5C * SG * ST * SG * SmC * SmA * SmG * SmG * SmG	ATAGAGGACGCCGTGCAGGG	SnXnXnXS SSSSR SSSSS SSSS
WV-30024	m5Ceo * SAeon001Teon001Aeon001Geo * SA * SG * SG * SA * Rm5C * SG * SC * Sm5C * SG * ST * SmG * SmC * SmA * SmG * SmG	CATAGAGGACGCCGTGCAGG	SnXnXnXS SSSRS SSSSS SSSS
WV-30025	m5Ceo * SAeon001Teon001Aeon001Geo * SA * SG * SG * SA * Sm5C * RG * SC * Sm5C * SG * ST * SmG * SmC * SmA * SmG * SmG	CATAGAGGACGCCGTGCAGG	SnXnXnXS SSSSR SSSSS SSSS
WV-30026	m5Ceo * SAeon001Teon001Aeon001Geo * SA * SG * SG * SA * Sm5C * SG * RC * Sm5C * SG * ST * SmG * SmC * SmA * SmG * SmG	CATAGAGGACGCCGTGCAGG	SnXnXnXS SSSSS RSSSS SSSS
WV-30027	Aeo * Sm5Ceon001Aeon001Teon001Aeo * SG * SA * SG * SG * SA * Rm5C * SG * SC * Sm5C * SG * SmU * SmG * SmC * SmA * SmG	ACATAGAGGACGCCGUGCAG	SnXnXnXS SSSSR SSSSS SSSS

WV-30028	Aeo * Sm5Ceon001Aeon001Teon001Aeo * SG * SA * SG * SG * SA * Sm5C * RG * SC * Sm5C * SG * SmU * SmG * SmC * SmA * SmG	ACATAGAGGACGCCGUGCAG	SnXnXnXS SSSSS RSSSS SSSS
WV-30029	Aeo * Sm5Ceon001Aeon001Teon001Aeo * SG * SA * SG * SG * SA * Sm5C * SG * RC * Sm5C * SG * SmU * SmG * SmC * SmA * SmG	ACATAGAGGACGCCGUGCAG	SnXnXnXS SSSSS SRSSS SSSS
WV-30030	m5Ceon * SAeon001m5Ceon001Aeon001Teo * SA * SG * SA * SG * SG * SA * Rm5C * SG * SC * Sm5C * SmG * SmU * SmG * SmC * SmA	CACATAGAGGACGCCGUGCA	SnXnXnXS SSSSS RSSSS SSSS
WV-30031	m5Ceon * SAeon001m5Ceon001Aeon001Teo * SA * SG * SA * SG * SG * SA * Sm5C * RG * SC * Sm5C * SmG * SmU * SmG * SmC * SmA	CACATAGAGGACGCCGUGCA	SnXnXnXS SSSSS SRSSS SSSS
WV-30032	m5Ceon * SAeon001m5Ceon001Aeon001Teo * SA * SG * SA * SG * SG * SA * Sm5C * SG * RC * Sm5C * SmG * SmU * SmG * SmC * SmA	CACATAGAGGACGCCGUGCA	SnXnXnXS SSSSS SSRSS SSSS
WV-30033	Geo * Sm5Ceon001Aeon001m5Ceon001Aeo * ST * SA * SG * SA * SG * SG * SA * Rm5C * SG * SC * Sm5mC * SmG * SmU * SmG * SmC	GCACATAGAGGACGCCGUGC	SnXnXnXS SSSSS SRSSS SSSS
WV-30034	Geo * Sm5Ceon001Aeon001m5Ceon001Aeo * ST * SA * SG * SA * SG * SG * SA * Sm5C * RG * SC * Sm5mC * SmG * SmU * SmG * SmC	GCACATAGAGGACGCCGUGC	SnXnXnXS SSSSS SSRSS SSSS

WV-30035	Geo * Sm5Ceon001Aeon001m5Ceon001Aeo * ST * SA * SG * SA * SG * SG * SA * Sm5C * SG * RC * Sm5mC * SmG * SmU * SmG * SmC	GCACATAGAGGACGCCGUGC	SnXnXnXS SSSSS SSSRS SSSS
WV-30036	mA * SmG * SmA * SmG * SmG * SA * Rm5C * SG * SC * Sm5C * SG * ST * SG * SC * SA * SGeon001Geon001Geon001m5Ceon * STeo	AGAGGACGCCGTGCAGGGCT	SSSSS RSSSS SSSSS nXnXnXS
WV-30037	mA * SmG * SmA * SmG * SmG * SA * Sm5C * RG * SC * Sm5C * SG * ST * SG * SC * SA * SGeon001Geon001Geon001m5Ceon * STeo	AGAGGACGCCGTGCAGGGCT	SSSSS SRSSS SSSSS nXnXnXS
WV-30038	mA * SmG * SmA * SmG * SmG * SA * Sm5C * SG * RC * Sm5C * SG * ST * SG * SC * SA * SGeon001Geon001Geon001m5Ceon * STeo	AGAGGACGCCGTGCAGGGCT	SSSSS SSRSS SSSSS nXnXnXS
WV-30039	mU * SmA * SmG * SmA * SmG * SG * SA * Rm5C * SG * SC * Sm5C * SG * ST * SG * SC * SAeon001Geon001Geon001Geo * Sm5Ceon	UAGAGGACGCCGTGCAGGGC	SSSSS SRSSS SSSSS nXnXnXS
WV-30040	mU * SmA * SmG * SmA * SmG * SG * SA * Sm5C * RG * SC * Sm5C * SG * ST * SG * SC * SAeon001Geon001Geon001Geo * Sm5Ceon	UAGAGGACGCCGTGCAGGGC	SSSSS SSRSS SSSSS nXnXnXS
WV-30041	mU * SmA * SmG * SmA * SmG * SG * SA * Sm5C * SG * RC * Sm5C * SG * ST * SG * SC * SAeon001Geon001Geon001Geo * Sm5Ceon	UAGAGGACGCCGTGCAGGGC	SSSSS SSSRS SSSSS nXnXnXS

WV-30042	mA * SmU * SmA * SmG * SmA * SG * SG * SA * Rm5C * SG * SC * Sm5C * SG * ST * SG * Sm5Ceon001Aeon001Geon001Geo * SGeo	AUAGAGGACGCCGTGCAGGG	SSSSS SSRSS SSSSS nXnXnXS
WV-30043	mA * SmU * SmA * SmG * SmA * SG * SG * SA * Sm5C * RG * SC * Sm5C * SG * ST * SG * Sm5Ceon001Aeon001Geon001Geo * SGeo	AUAGAGGACGCCGTGCAGGG	SSSSS SSSRS SSSSS nXnXnXS
WV-30044	mA * SmU * SmA * SmG * SmA * SG * SG * SA * Sm5C * SG * RC * Sm5C * SG * ST * SG * Sm5Ceon001Aeon001Geon001Geo * SGeo	AUAGAGGACGCCGTGCAGGG	SSSSS SSSSR SSSSS nXnXnXS
WV-30045	mC * SmA * SmU * SmA * SmG * SA * SG * SG * SA * Rm5C * SG * SC * Sm5C * SG * ST * SGeon001m5Ceon001Aeon001Geo * SGeo	CAUAGAGGACGCCGTGCAGG	SSSSS SSSRS SSSSS nXnXnXS
WV-30046	mC * SmA * SmU * SmA * SmG * SA * SG * SG * SA * Sm5C * RG * SC * Sm5C * SG * ST * SGeon001m5Ceon001Aeon001Geo * SGeo	CAUAGAGGACGCCGTGCAGG	SSSSS SSSSR SSSSS nXnXnXS
WV-30047	mC * SmA * SmU * SmA * SmG * SA * SG * SG * SA * Sm5C * SG * RC * Sm5C * SG * ST * SGeon001m5Ceon001Aeon001Geo * SGeo	CAUAGAGGACGCCGTGCAGG	SSSSS SSSSS RSSSS nXnXnXS
WV-30048	mA * SmC * SmA * SmU * SmA * SG * SA * SG * SG * SA * Rm5C * SG * SC * Sm5C * SG * STeon001Geon001m5Ceon001Aeo * SGeo	ACAUAGAGGACGCCGTGCAG	SSSSS SSSSR SSSSS nXnXnXS

WV-30049	mA * SmC * SmA * SmU * SmA * SG * SA * SG * SG * SA * Sm5C * RG * SC * Sm5C * SG * STeon001Geon001m5Ceon001Aeo * SGeo	ACAUAGAGGACGCCGTGCAG	SSSSS SSSSS RSSSS nXnXnXS
WV-30050	mA * SmC * SmA * SmU * SmA * SG * SA * SG * SG * SA * Sm5C * SG * RC * Sm5C * SG * STeon001Geon001m5Ceon001Aeo * SGeo	ACAUAGAGGACGCCGTGCAG	SSSSS SSSSS SRSSS nXnXnXS
WV-30051	mC * SmA * SmC * SmA * SmU * SA * SG * SA * SG * SG * SA * Rm5C * SG * SC * Sm5C * SGeon001Teon001Geon001m5Ceo * SAeo	CACAUAGAGGACGCCGTGCA	SSSSS SSSSS RSSSS nXnXnXS
WV-30052	mC * SmA * SmC * SmA * SmU * SA * SG * SA * SG * SG * SA * Sm5C * RG * SC * Sm5C * SGeon001Teon001Geon001m5Ceo * SAeo	CACAUAGAGGACGCCGTGCA	SSSSS SSSSS SRSSS nXnXnXS
WV-30053	mC * SmA * SmC * SmA * SmU * SA * SG * SA * SG * SG * SA * Sm5C * SG * RC * Sm5C * SGeon001Teon001Geon001m5Ceo * SAeo	CACAUAGAGGACGCCGTGCA	SSSSS SSSSS SSRSS nXnXnXS
WV-30054	mG * SmC * SmA * SmC * SmA * ST * SA * SG * SA * SG * SG * SA * Rm5C * SG * SC * Sm5Ceon001Geon001Teon001Geo * Sm5Ceo	GCACATAGAGGACGCCGTGC	SSSSS SSSSS SRSSS nXnXnXS
WV-30055	mG * SmC * SmA * SmC * SmA * ST * SA * SG * SA * SG * SG * SA * Sm5C * RG * SC * Sm5Ceon001Geon001Teon001Geo * Sm5Ceo	GCACATAGAGGACGCCGTGC	SSSSS SSSSS SSRSS nXnXnXS

WV-30056	mG * SmC * SmA * SmC * SmA * ST * SA * SG * SA * SG * SG * SA * Sm5C * SG * RC * Sm5Ceon001Geon001Teon001Geo * Sm5Ceo	GCACATAGAGGACGCCGTGC	SSSSS SSSSS SSSRS nXnXnXS
WV-30057	Teo * SGeoAeoGeom5Ceo * SG * RG * SA * SG * SA * SA * SA * SC * SC * SC * STeom5Ceom5CeoAeo * SAeo	TGAGCGGAGAAACCCCTCAA	SOOOS RSSSS SSSSS OOOS
WV-30058	Teo * SGeoAeoGeom5Ceo * SG * SG * RA * SG * SA * SA * SA * SC * SC * SC * STeom5Ceom5CeoAeo * SAeo	TGAGCGGAGAAACCCCTCAA	SOOOS SRSSS SSSSS OOOS
WV-30059	Teo * SGeoAeoGeom5Ceo * SG * SG * SA * RG * SA * SA * SA * SC * SC * SC * STeom5Ceom5CeoAeo * SAeo	TGAGCGGAGAAACCCCTCAA	SOOOS SSRSS SSSSS OOOS
WV-30060	m5Ceo * STeogeoAeoGeo * Sm5C * SG * RG * SA * SG * SA * SA * SA * SC * SC * Sm5CeoTeom5Ceom5Ceo * SAeo	CTGAGCGGAGAAACCCCTCCA	SOOOS SRSSS SSSSS OOOS
WV-30061	m5Ceo * STeogeoAeoGeo * Sm5C * SG * SG * RA * SG * SA * SA * SA * SC * SC * Sm5CeoTeom5Ceom5Ceo * SAeo	CTGAGCGGAGAAACCCCTCCA	SOOOS SSRSS SSSSS OOOS
WV-30062	m5Ceo * STeogeoAeoGeo * Sm5C * SG * SG * SA * RG * SA * SA * SA * SC * SC * Sm5CeoTeom5Ceom5Ceo * SAeo	CTGAGCGGAGAAACCCCTCCA	SOOOS SSSRS SSSSS OOOS
WV-30063	Geo * Sm5CeoTeogeoAeo * SG * Sm5C * SG * RG * SA * SG * SA * SA * SA * SC * Sm5Ceom5CeoTeom5Ceo * Sm5Ceo	GCTGAGCGGAGAAACCCCTCC	SOOOS SSRSS SSSSS OOOS
WV-30064	Geo * Sm5CeoTeogeoAeo * SG * Sm5C * SG * SG * RA * SG * SA * SA * SA * SC * Sm5Ceom5CeoTeom5Ceo * Sm5Ceo	GCTGAGCGGAGAAACCCCTCC	SOOOS SSSRS SSSSS OOOS
WV-30065	Geo * Sm5CeoTeogeoAeo * SG * Sm5C * SG * SG * SA * RG * SA * SA * SA * SC * Sm5Ceom5CeoTeom5Ceo * Sm5Ceo	GCTGAGCGGAGAAACCCCTCC	SOOOS SSSSR SSSSS OOOS

WV-30066	Geo * SGeom5CeoTeoGeo * SA * SG * Sm5C * SG * RG * SA * SG * SA * SA * SA * Sm5Ceom5Ceom5CeoTeo * Sm5Ceo	GGCTGAGCGGAGAAACCCTC	S00OS SSSR SSSS 00OS
WV-30067	Geo * SGeom5CeoTeoGeo * SA * SG * Sm5C * SG * SG * RA * SG * SA * SA * SA * Sm5Ceom5Ceom5CeoTeo * Sm5Ceo	GGCTGAGCGGAGAAACCCTC	S00OS SSSR SSSS 00OS
WV-30068	Geo * SGeom5CeoTeoGeo * SA * SG * Sm5C * SG * SG * SA * RG * SA * SA * SA * Sm5Ceom5Ceom5CeoTeo * Sm5Ceo	GGCTGAGCGGAGAAACCCTC	S00OS SSSS RSSS 00OS
WV-30069	Aeo * SGeoGeom5CeoTeo * SG * SA * SG * Sm5C * SG * RG * SA * SG * SA * SA * SAeom5Ceom5Ceom5Ceo * STeo	AGGCTGAGCGGAGAAACCCT	S00OS SSSR SSSS 00OS
WV-30070	Aeo * SGeoGeom5CeoTeo * SG * SA * SG * Sm5C * SG * SG * RA * SG * SA * SA * SAeom5Ceom5Ceom5Ceo * STeo	AGGCTGAGCGGAGAAACCCT	S00OS SSSS RSSS 00OS
WV-30071	Aeo * SGeoGeom5CeoTeo * SG * SA * SG * Sm5C * SG * SG * SA * RG * SA * SA * SAeom5Ceom5Ceom5Ceo * STeo	AGGCTGAGCGGAGAAACCCT	S00OS SSSS SRSS 00OS
WV-30072	Aeo * SAeoGeoGeom5Ceo * ST * SG * SA * SG * Sm5C * SG * RG * SA * SG * SA * SAeom5Ceom5Ceo * Sm5Ceo	AAGGCTGAGCGGAGAAACCC	S00OS SSSS RSSS 00OS
WV-30073	Aeo * SAeoGeoGeom5Ceo * ST * SG * SA * SG * Sm5C * SG * SG * RA * SG * SA * SAeom5Ceom5Ceo * Sm5Ceo	AAGGCTGAGCGGAGAAACCC	S00OS SSSS SRSS 00OS
WV-30074	Aeo * SAeoGeoGeom5Ceo * ST * SG * SA * SG * Sm5C * SG * SG * SA * RG * SA * SAeom5Ceom5Ceo * Sm5Ceo	AAGGCTGAGCGGAGAAACCC	S00OS SSSS SSRS 00OS
WV-30075	m5Ceo * SAeoAeoGeoGeo * SC * ST * SG * SA * SG * Sm5C * SG * RG * SA * SG * SAeom5Ceom5Ceo * Sm5Ceo	CAAGGCTGAGCGGAGAAACC	S00OS SSSS SRSS 00OS
WV-30076	m5Ceo * SAeoAeoGeoGeo * SC * ST * SG * SA * SG * Sm5C * SG * SG * RA * SG * SAeom5Ceom5Ceo * Sm5Ceo	CAAGGCTGAGCGGAGAAACC	S00OS SSSS SSRS 00OS

WV-30077	m5Ceo * SAeoAeoGeoGeo * SC * ST * SG * SA * SG * Sm5C * SG * SG * SA * RG * SAeoAeoAeom5Ceo * Sm5Ceo	CAAGGCTGAGCGGAGAAACC	S00OS SSSSS SSSRS O0OS
WV-30078	Teo * SGeoAeoGeom5Ceo * SG * RG * SA * SG * SA * SA * SA * SC * SC * SC * SmU * SmC * SmC * SmA * SmA	TGAGCGGAGAAACCCUCAA	S00OS RSSSS SSSSS SSSS
WV-30079	Teo * SGeoAeoGeom5Ceo * SG * SG * RA * SG * SA * SA * SA * SC * SC * SC * SmU * SmC * SmC * SmA * SmA	TGAGCGGAGAAACCCUCAA	S00OS SRSSS SSSSS SSSS
WV-30080	Teo * SGeoAeoGeom5Ceo * SG * SG * SA * RG * SA * SA * SA * SC * SC * SC * SmU * SmC * SmC * SmA * SmA	TGAGCGGAGAAACCCUCAA	S00OS SSRSS SSSSS SSSS
WV-30081	m5Ceo * STeoGeoAeoGeo * Sm5C * SG * RG * SA * SG * SA * SA * SA * SC * SC * SmC * SmU * SmC * SmC * SmA	CTGAGCGGAGAAACCCUCCA	S00OS SRSSS SSSSS SSSS
WV-30082	m5Ceo * STeoGeoAeoGeo * Sm5C * SG * SG * RA * SG * SA * SA * SA * SC * SC * SmC * SmU * SmC * SmC * SmA	CTGAGCGGAGAAACCCUCCA	S00OS SSRSS SSSSS SSSS
WV-30083	m5Ceo * STeoGeoAeoGeo * Sm5C * SG * SG * SA * RG * SA * SA * SA * SC * SC * SmC * SmU * SmC * SmC * SmA	CTGAGCGGAGAAACCCUCCA	S00OS SSSRS SSSSS SSSS
WV-30084	Geo * Sm5CeoTeoGeoAeo * SG * Sm5C * SG * RG * SA * SG * SA * SA * SA * SC * SmC * SmC * SmU * SmC * SmC	GCTGAGCGGAGAAACCCUCC	S00OS SSRSS SSSSS SSSS
WV-30085	Geo * Sm5CeoTeoGeoAeo * SG * Sm5C * SG * SG * RA * SG * SA * SA * SA * SC * SmC * SmC * SmU * SmC * SmC	GCTGAGCGGAGAAACCCUCC	S00OS SSSRS SSSSS SSSS
WV-30086	Geo * Sm5CeoTeoGeoAeo * SG * Sm5C * SG * SG * SA * RG * SA * SA * SA * SC * SmC * SmC * SmU * SmC * SmC	GCTGAGCGGAGAAACCCUCC	S00OS SSSSR SSSSS SSSS
WV-30087	Geo * SGeom5CeoTeoGeo * SA * SG * Sm5C * SG * RG * SA * SG * SA * SA * SA * SmC * SmC * SmC * SmU * SmC	GGCTGAGCGGAGAAACCCUC	S00OS SSSRS SSSSS SSSS
WV-30088	Geo * SGeom5CeoTeoGeo * SA * SG * Sm5C * SG * SG * RA * SG * SA * SA * SA * SmC * SmC * SmC * SmU * SmC	GGCTGAGCGGAGAAACCCUC	S00OS SSSSR SSSSS SSSS

WV-30089	Geo * SGeom5CeoTeoGeo * SA * SG * Sm5C * SG * SG * SA * RG * SA * SA * SA * SmC * SmC * SmC * SmU * SmC	GGCTGAGCGGAGAAACCCUC	S00OS SSSSS RSSSS SSSS
WV-30090	Aeo * SGeoGeom5CeoTeo * SG * SA * SG * Sm5C * SG * RG * SA * SG * SA * SA * SmA * SmC * SmC * SmC * SmU	AGGCTGAGCGGAGAAACCCU	S00OS SSSSR SSSSS SSSS
WV-30091	Aeo * SGeoGeom5CeoTeo * SG * SA * SG * Sm5C * SG * SG * RA * SG * SA * SA * SmA * SmC * SmC * SmC * SmU	AGGCTGAGCGGAGAAACCCU	S00OS SSSSS RSSSS SSSS
WV-30092	Aeo * SGeoGeom5CeoTeo * SG * SA * SG * Sm5C * SG * SG * SA * RG * SA * SA * SmA * SmC * SmC * SmC * SmU	AGGCTGAGCGGAGAAACCCU	S00OS SSSSS SRSSS SSSS
WV-30093	Aeo * SAeoGeoGeom5Ceo * ST * SG * SA * SG * Sm5C * SG * RG * SA * SG * SA * SmA * SmA * SmC * SmC * SmC	AAGGCTGAGCGGAGAAACCC	S00OS SSSSS RSSSS SSSS
WV-30094	Aeo * SAeoGeoGeom5Ceo * ST * SG * SA * SG * Sm5C * SG * SG * RA * SG * SA * SmA * SmA * SmC * SmC * SmC	AAGGCTGAGCGGAGAAACCC	S00OS SSSSS SRSSS SSSS
WV-30095	Aeo * SAeoGeoGeom5Ceo * ST * SG * SA * SG * Sm5C * SG * SG * SA * RG * SA * SmA * SmA * SmC * SmC * SmC	AAGGCTGAGCGGAGAAACCC	S00OS SSSSS SSRSS SSSS
WV-30096	m5Ceo * SAeoAeoGeoGeo * SC * ST * SG * SA * SG * Sm5C * SG * RG * SA * SG * SmA * SmA * SmA * SmC * SmC	CAAGGCTGAGCGGAGAAACC	S00OS SSSSS SRSSS SSSS
WV-30097	m5Ceo * SAeoAeoGeoGeo * SC * ST * SG * SA * SG * Sm5C * SG * SG * RA * SG * SmA * SmA * SmA * SmC * SmC	CAAGGCTGAGCGGAGAAACC	S00OS SSSSS SSRSS SSSS
WV-30098	m5Ceo * SAeoAeoGeoGeo * SC * ST * SG * SA * SG * Sm5C * SG * SG * SA * RG * SmA * SmA * SmA * SmC * SmC	CAAGGCTGAGCGGAGAAACC	S00OS SSSSS SSSRS SSSS
WV-30099	mU * SmG * SmA * SmG * Sm5mC * SG * RG * SA * SG * SA * SA * SA * SC * SC * SC * STEom5Ceom5CeoAeo * SAeo	UGAGCGGAGAAACCCTCCAA	SSSSS RSSSS SSSSS O0OS

WV-30100	mU * SmG * SmA * SmG * Sm5mC * SG * SG * RA * SG * SA * SA * SA * SC * SC * SC * STeom5Ceom5CeomAeo * SAeo	UGAGCGGAGAAACCCTCAA	SSSSS SRSSS SSSSS 00OS
WV-30101	mU * SmG * SmA * SmG * Sm5mC * SG * SG * SA * RG * SA * SA * SA * SC * SC * SC * STeom5Ceom5CeomAeo * SAeo	UGAGCGGAGAAACCCTCAA	SSSSS SSRSS SSSSS 00OS
WV-30102	mC * SmU * SmG * SmA * SmG * Sm5C * SG * RG * SA * SG * SA * SA * SA * SC * SC * Sm5Ceom5Ceom5CeomAeo * SAeo	CUGAGCGGAGAAACCCTCCA	SSSSS SRSSS SSSSS 00OS
WV-30103	mC * SmU * SmG * SmA * SmG * Sm5C * SG * SG * RA * SG * SA * SA * SA * SC * SC * Sm5Ceom5Ceom5CeomAeo * SAeo	CUGAGCGGAGAAACCCTCCA	SSSSS SSRSS SSSSS 00OS
WV-30104	mC * SmU * SmG * SmA * SmG * Sm5C * SG * SG * SA * RG * SA * SA * SA * SC * SC * Sm5Ceom5Ceom5CeomAeo * SAeo	CUGAGCGGAGAAACCCTCCA	SSSSS SSSRS SSSSS 00OS
WV-30105	mG * SmC * SmU * SmG * SmA * SG * Sm5C * SG * RG * SA * SG * SA * SA * SA * SC * Sm5Ceom5Ceom5CeomAeo * Sm5Ceo	GCUGAGCGGAGAAACCCTCC	SSSSS SSRSS SSSSS 00OS
WV-30106	mG * SmC * SmU * SmG * SmA * SG * Sm5C * SG * SG * RA * SG * SA * SA * SA * SC * Sm5Ceom5Ceom5CeomAeo * Sm5Ceo	GCUGAGCGGAGAAACCCTCC	SSSSS SSSRS SSSSS 00OS
WV-30107	mG * SmC * SmU * SmG * SmA * SG * Sm5C * SG * SG * SA * RG * SA * SA * SA * SC * Sm5Ceom5Ceom5CeomAeo * Sm5Ceo	GCUGAGCGGAGAAACCCTCC	SSSSS SSSSR SSSSS 00OS
WV-30108	mG * SmG * SmC * SmU * SmG * SA * SG * Sm5C * SG * RG * SA * SG * SA * SA * SA * Sm5Ceom5Ceom5CeomAeo * Sm5Ceo	GGCUGAGCGGAGAAACCCTC	SSSSS SSSRS SSSSS 00OS

WV-30109	mG * SmG * SmC * SmU * SmG * SA * SG * Sm5C * SG * SG * RA * SG * SA * SA * SA * Sm5Ceom5Ceom5CeoTeo * Sm5Ceo	GGCUGAGCGGAGAAACCCTC	SSSSS SSSSR SSSSS OOOS
WV-30110	mG * SmG * SmC * SmU * SmG * SA * SG * Sm5C * SG * SG * SA * RG * SA * SA * SA * Sm5Ceom5Ceom5CeoTeo * Sm5Ceo	GGCUGAGCGGAGAAACCCTC	SSSSS SSSSS RSSSS OOOS
WV-30111	mA * SmG * SmG * SmC * SmU * SG * SA * SG * Sm5C * SG * RG * SA * SG * SA * SA * SAeom5Ceom5Ceom5Ceo * STeo	AGGCUGAGCGGAGAAACCCT	SSSSS SSSSR SSSSS OOOS
WV-30112	mA * SmG * SmG * SmC * SmU * SG * SA * SG * Sm5C * SG * SG * RA * SG * SA * SA * SAeom5Ceom5Ceom5Ceo * STeo	AGGCUGAGCGGAGAAACCCT	SSSSS SSSSS RSSSS OOOS
WV-30113	mA * SmG * SmG * SmC * SmU * SG * SA * SG * Sm5C * SG * SG * SA * RG * SA * SA * SAeom5Ceom5Ceom5Ceo * STeo	AGGCUGAGCGGAGAAACCCT	SSSSS SSSSS SRSSS OOOS
WV-30114	mA * SmA * SmG * SmG * SmC * ST * SG * SA * SG * Sm5C * SG * RG * SA * SG * SA * SAeom5Ceom5Ceo * Sm5Ceo	AAGGCTGAGCGGAGAAACCC	SSSSS SSSSS RSSSS OOOS
WV-30115	mA * SmA * SmG * SmG * SmC * ST * SG * SA * SG * Sm5C * SG * SG * RA * SG * SA * SAeom5Ceom5Ceo * Sm5Ceo	AAGGCTGAGCGGAGAAACCC	SSSSS SSSSS SRSSS OOOS
WV-30116	mA * SmA * SmG * SmG * SmC * ST * SG * SA * SG * Sm5C * SG * SG * SA * RG * SA * SAeom5Ceom5Ceo * Sm5Ceo	AAGGCTGAGCGGAGAAACCC	SSSSS SSSSS SSRSS OOOS
WV-30117	mC * SmA * SmA * SmG * SmG * SC * ST * SG * SA * SG * Sm5C * SG * RG * SA * SG * SAeom5Ceo * Sm5Ceo	CAAGGCTGAGCGGAGAAACC	SSSSS SSSSS SRSSS OOOS

WV-30118	mC * SmA * SmA * SmG * SmG * SC * ST * SG * SA * SG * Sm5C * SG * SG * RA * SG * SAeoAeoAeom5Ceo * Sm5Ceo	CAAGGCTGAGCGGAGAAACC	SSSSS SSSSS SSRSS OOS
WV-30119	mC * SmA * SmA * SmG * SmG * SC * ST * SG * SA * SG * Sm5C * SG * SG * SA * RG * SAeoAeoAeom5Ceo * Sm5Ceo	CAAGGCTGAGCGGAGAAACC	SSSSS SSSSS SSSRS OOS
WV-30120	Teo * SGeon001Aeon001Geon001m5Ceo * SG * RG * SA * SG * SA * SA * SA * SC * SC * SC * STEom5Ceom5CeoAeo * SAeo	TGAGCGGAGAAACCCTCCAA	SnXnXnXS RSSSS SSSSS OOS
WV-30121	Teo * SGeon001Aeon001Geon001m5Ceo * SG * SG * RA * SG * SA * SA * SA * SC * SC * SC * STEom5Ceom5CeoAeo * SAeo	TGAGCGGAGAAACCCTCCAA	SnXnXnXS SRSSS SSSSS OOS
WV-30122	Teo * SGeon001Aeon001Geon001m5Ceo * SG * SG * SA * RG * SA * SA * SA * SC * SC * SC * STEom5Ceom5CeoAeo * SAeo	TGAGCGGAGAAACCCTCCAA	SnXnXnXS SSRSS SSSSS OOS
WV-30123	m5Ceo * STEon001Geon001Aeon001Geo * Sm5C * SG * RG * SA * SG * SA * SA * SA * SC * SC * Sm5CeoTeom5Ceom5Ceo * SAeo	CTGAGCGGAGAAACCCTCCA	SnXnXnXS SRSSS SSSSS OOS
WV-30124	m5Ceo * STEon001Geon001Aeon001Geo * Sm5C * SG * SG * RA * SG * SA * SA * SA * SC * SC * Sm5CeoTeom5Ceom5Ceo * SAeo	CTGAGCGGAGAAACCCTCCA	SnXnXnXS SSRSS SSSSS OOS
WV-30125	m5Ceo * STEon001Geon001Aeon001Geo * Sm5C * SG * SG * SA * RG * SA * SA * SA * SC * SC * Sm5CeoTeom5Ceom5Ceo * SAeo	CTGAGCGGAGAAACCCTCCA	SnXnXnXS SSSRS SSSSS OOS
WV-30126	Geo * Sm5Ceon001Teon001Geon001Aeo * SG * Sm5C * SG * RG * SA * SG * SA * SA * SA * SC * Sm5Ceom5Ceom5Ceom5Ceo * Sm5Ceo	GCTGAGCGGAGAAACCCTCC	SnXnXnXS SSRSS SSSSS OOS

WV-30127	Geo * Sm5Ceon001Teon001Geon001Aeo * SG * Sm5C * SG * SG * RA * SG * SA * SA * SA * SC * Sm5Ceom5Ceom5Ceom5Ceom5Ceom * Sm5Ceo	GCTGAGCGGAGAAACCCTCC	SnXnXnXS SSSRS SSSSS OOS
WV-30128	Geo * Sm5Ceon001Teon001Geon001Aeo * SG * Sm5C * SG * SG * SA * RG * SA * SA * SA * SC * Sm5Ceom5Ceom5Ceom5Ceom5Ceom * Sm5Ceo	GCTGAGCGGAGAAACCCTCC	SnXnXnXS SSSSR SSSSS OOS
WV-30129	Geo * SGeon001m5Ceon001Teon001Geo * SA * SG * Sm5C * SG * RG * SA * SG * SA * SA * SA * Sm5Ceom5Ceom5Ceom5Ceom5Ceom * Sm5Ceo	GGCTGAGCGGAGAAACCCTC	SnXnXnXS SSSRS SSSSS OOS
WV-30130	Geo * SGeon001m5Ceon001Teon001Geo * SA * SG * Sm5C * SG * SG * RA * SG * SA * SA * SA * Sm5Ceom5Ceom5Ceom5Ceom5Ceom * Sm5Ceo	GGCTGAGCGGAGAAACCCTC	SnXnXnXS SSSSR SSSSS OOS
WV-30131	Geo * SGeon001m5Ceon001Teon001Geo * SA * SG * Sm5C * SG * SG * SA * RG * SA * SA * SA * Sm5Ceom5Ceom5Ceom5Ceom5Ceom * Sm5Ceo	GGCTGAGCGGAGAAACCCTC	SnXnXnXS SSSSS RSSSS OOS
WV-30132	Aeo * SGeon001Geon001m5Ceon001Teo * SG * SA * SG * Sm5C * SG * RG * SA * SG * SA * SA * SAeom5Ceom5Ceom5Ceom5Ceom * STeo	AGGCTGAGCGGAGAAACCCT	SnXnXnXS SSSSR SSSSS OOS
WV-30133	Aeo * SGeon001Geon001m5Ceon001Teo * SG * SA * SG * Sm5C * SG * SG * RA * SG * SA * SA * SAeom5Ceom5Ceom5Ceom5Ceom * STeo	AGGCTGAGCGGAGAAACCCT	SnXnXnXS SSSSS RSSSS OOS
WV-30134	Aeo * SGeon001Geon001m5Ceon001Teo * SG * SA * SG * Sm5C * SG * SG * SA * RG * SA * SA * SAeom5Ceom5Ceom5Ceom5Ceom * STeo	AGGCTGAGCGGAGAAACCCT	SnXnXnXS SSSSS SRSSS OOS
WV-30135	Aeo * SAeon001Geon001Geon001m5Ceo * ST * SG * SA * SG * Sm5C * SG * RG * SA * SG * SA * SAeoAeom5Ceom5Ceom5Ceom5Ceom * Sm5Ceo	AAGGCTGAGCGGAGAAACC	SnXnXnXS SSSSS RSSSS OOS

WV-30136	Aeo * SAeon001Geon001Geon001m5Ceo * ST * SG * SA * SG * Sm5C * SG * SG * RA * SG * SA * SAeoAeom5Ceom5Ceo * Sm5Ceo	AAGGCTGAGCGGAGAAACCC	SnXnXnXS SSSSS SRSSS OOS
WV-30137	Aeo * SAeon001Geon001Geon001m5Ceo * ST * SG * SA * SG * Sm5C * SG * SG * SA * RG * SA * SAeoAeom5Ceom5Ceo * Sm5Ceo	AAGGCTGAGCGGAGAAACCC	SnXnXnXS SSSSS SSRSS OOS
WV-30138	m5Ceo * SAeon001Aeon001Geon001Geo * SC * ST * SG * SA * SG * Sm5C * SG * RG * SA * SG * SAeoAeoAeom5Ceo * Sm5Ceo	CAAGGCTGAGCGGAGAAACC	SnXnXnXS SSSSS SRSSS OOS
WV-30139	m5Ceo * SAeon001Aeon001Geon001Geo * SC * ST * SG * SA * SG * Sm5C * SG * SG * RA * SG * SAeoAeoAeom5Ceo * Sm5Ceo	CAAGGCTGAGCGGAGAAACC	SnXnXnXS SSSSS SSRSS OOS
WV-30140	m5Ceo * SAeon001Aeon001Geon001Geo * SC * ST * SG * SA * SG * Sm5C * SG * SG * SA * RG * SAeoAeoAeom5Ceo * Sm5Ceo	CAAGGCTGAGCGGAGAAACC	SnXnXnXS SSSSS SSSRS OOS
WV-30141	Teo * SGeoAeoGeom5Ceo * SG * RG * SA * SG * SA * SA * SA * SC * SC * SC * STeon001m5Ceon001m5Ceon001Aeo * SAeo	TGAGCGGAGAAACCCTCCAA	SOOS RSSSS SSSSS nXnXnXS
WV-30142	Teo * SGeoAeoGeom5Ceo * SG * SG * RA * SG * SA * SA * SA * SC * SC * SC * STeon001m5Ceon001m5Ceon001Aeo * SAeo	TGAGCGGAGAAACCCTCCAA	SOOS SRSSS SSSSS nXnXnXS
WV-30143	Teo * SGeoAeoGeom5Ceo * SG * SG * SA * RG * SA * SA * SA * SC * SC * SC * STeon001m5Ceon001m5Ceon001Aeo * SAeo	TGAGCGGAGAAACCCTCCAA	SOOS SSRSS SSSSS nXnXnXS

WV-30144	m5Ceo * STeoGeoAeoGeo * Sm5C * SG * RG * SA * SG * SA * SA * SA * SC * SC *	CTGAGCGGAGAAACCCTCCA	S00OS SRSSS SSSSS nXnXnXS
WV-30145	m5Ceo * STeoGeoAeoGeo * Sm5C * SG * SG * RA * SG * SA * SA * SA * SC * SC *	CTGAGCGGAGAAACCCTCCA	S00OS SSRSS SSSSS nXnXnXS
WV-30146	m5Ceo * STeoGeoAeoGeo * Sm5C * SG * SG * SA * RG * SA * SA * SA * SC * SC *	CTGAGCGGAGAAACCCTCCA	S00OS SSSRS SSSSS nXnXnXS
WV-30147	Geo * Sm5CeoTeoGeoAeo * SG * Sm5C * SG * RG * SA * SG * SA * SA * SA * SC *	GCTGAGCGGAGAAACCCTCC	S00OS SSRSS SSSSS nXnXnXS
WV-30148	Geo * Sm5CeoTeoGeoAeo * SG * Sm5C * SG * SG * RA * SG * SA * SA * SA * SC *	GCTGAGCGGAGAAACCCTCC	S00OS SSSRS SSSSS nXnXnXS
WV-30149	Geo * Sm5CeoTeoGeoAeo * SG * Sm5C * SG * SG * SA * RG * SA * SA * SA * SC *	GCTGAGCGGAGAAACCCTCC	S00OS SSSSR SSSSS nXnXnXS
WV-30150	Geo * SGeom5CeoTeoGeo * SA * SG * Sm5C * SG * RG * SA * SG * SA * SA * SA *	GGCTGAGCGGAGAAACCCTC	S00OS SSSRS SSSSS nXnXnXS

WV-30151	Geo * SGeom5CeoTeoGeo * SA * SG * Sm5C * SG * SG * RA * SG * SA * SA * SA *	GGCTGAGCGGAGAAACCTC	SOOOS SSSSR SSSSS nXnXnXS
WV-30152	Geo * SGeom5CeoTeoGeo * SA * SG * Sm5C * SG * SG * SA * RG * SA * SA * SA *	GGCTGAGCGGAGAAACCTC	SOOOS SSSSS RSSSS nXnXnXS
WV-30153	Aeo * SGeoGeom5CeoTeo * SG * SA * SG * Sm5C * SG * RG * SA * SG * SA * SA *	AGGCTGAGCGGAGAAACCTC	SOOOS SSSSR SSSSS nXnXnXS
WV-30154	Aeo * SGeoGeom5CeoTeo * SG * SA * SG * Sm5C * SG * SG * RA * SG * SA * SA *	AGGCTGAGCGGAGAAACCTC	SOOOS SSSSS RSSSS nXnXnXS
WV-30155	Aeo * SGeoGeom5CeoTeo * SG * SA * SG * Sm5C * SG * SG * SA * RG * SA * SA *	AGGCTGAGCGGAGAAACCTC	SOOOS SSSSS SRSSS nXnXnXS
WV-30156	Aeo * SAeoGeoGeom5Ceo * ST * SG * SA * SG * Sm5C * SG * RG * SA * SG * SA *	AAGGCTGAGCGGAGAAACCC	SOOOS SSSSS RSSSS nXnXnXS
WV-30157	Aeo * SAeoGeoGeom5Ceo * ST * SG * SA * SG * Sm5C * SG * SG * RA * SG * SA *	AAGGCTGAGCGGAGAAACCC	SOOOS SSSSS SRSSS nXnXnXS

WV-30158	Aeo * SAeoGeoGeom5Ceo * ST * SG * SA * SG * Sm5C * SG * SG * SA * RG * SA * SAeon001Aeon001m5Ceon001m5Ceo * Sm5Ceo	AAGGCTGAGCGGAGAAACCC	SOOOS SSSSS SSRSS nXnXnXS
WV-30159	m5Ceo * SAeoAeoGeoGeo * SC * ST * SG * SA * SG * Sm5C * SG * RG * SA * SG * SAeon001Aeon001Aeon001m5Ceo * Sm5Ceo	CAAGGCTGAGCGGAGAAACC	SOOOS SSSSS SRSSS nXnXnXS
WV-30160	m5Ceo * SAeoAeoGeoGeo * SC * ST * SG * SA * SG * Sm5C * SG * SG * RA * SG * SAeon001Aeon001Aeon001m5Ceo * Sm5Ceo	CAAGGCTGAGCGGAGAAACC	SOOOS SSSSS SSRSS nXnXnXS
WV-30161	m5Ceo * SAeoAeoGeoGeo * SC * ST * SG * SA * SG * Sm5C * SG * SG * SA * RG * SAeon001Aeon001Aeon001m5Ceo * Sm5Ceo	CAAGGCTGAGCGGAGAAACC	SOOOS SSSSS SSRSR nXnXnXS
WV-30162	Teo * SGeon001Aeon001Geon001m5Ceo * SG * RG * SA * SG * SA * SA * SA * SC * SC * SC * SmU * SmC * SmC * SmA * SmA	TGAGCGGAGAAACCCUCAA	SnXnXnXS RSSSS SSSSS SSSS
WV-30163	Teo * SGeon001Aeon001Geon001m5Ceo * SG * SG * RA * SG * SA * SA * SA * SC * SC * SC * SmU * SmC * SmC * SmA * SmA	TGAGCGGAGAAACCCUCAA	SnXnXnXS SRSSS SSSSS SSSS
WV-30164	Teo * SGeon001Aeon001Geon001m5Ceo * SG * SG * SA * RG * SA * SA * SA * SC * SC * SC * SmU * SmC * SmC * SmA * SmA	TGAGCGGAGAAACCCUCAA	SnXnXnXS SSRSS SSSSS SSSS
WV-30165	m5Ceo * STeon001Geon001Aeon001Geo * Sm5C * SG * RG * SA * SG * SA * SA * SA * SC * SC * SmC * SmU * SmC * SmC * SmA	CTGAGCGGAGAAACCCUCCA	SnXnXnXS SRSSS SSSSS SSSS
WV-30166	m5Ceo * STeon001Geon001Aeon001Geo * Sm5C * SG * SG * RA * SG * SA *	CTGAGCGGAGAAACCCUCCA	SnXnXnXS SSRSS SSSSS SSSS

	SA * SA * SC * SC * SmC * SmU * SmC * SmC * SmA		
WV-30167	m5Ceon * STeon001Geon001Aeon001Geo * Sm5C * SG * SG * SA * RG * SA * SA * SA * SC * SC * SmC * SmU * SmC * SmC * SmA	CTGAGCGGAGAAACCCUCCA	SnXnXnXS SSSRS SSSSS SSSS
WV-30168	Geo * Sm5Ceon001Teon001Geon001Aeo * SG * Sm5C * SG * RG * SA * SG * SA * SA * SA * SC * SmC * SmC * SmU * SmC * SmC	GCTGAGCGGAGAAACCCUCC	SnXnXnXS SSRSS SSSSS SSSS
WV-30169	Geo * Sm5Ceon001Teon001Geon001Aeo * SG * Sm5C * SG * SG * RA * SG * SA * SA * SA * SC * SmC * SmC * SmU * SmC * SmC	GCTGAGCGGAGAAACCCUCC	SnXnXnXS SSSRS SSSSS SSSS
WV-30170	Geo * Sm5Ceon001Teon001Geon001Aeo * SG * Sm5C * SG * SG * SA * RG * SA * SA * SA * SC * SmC * SmC * SmU * SmC * SmC	GCTGAGCGGAGAAACCCUCC	SnXnXnXS SSSSR SSSSS SSSS
WV-30171	Geo * SGeon001m5Ceon001Teon001Geo * SA * SG * Sm5C * SG * RG * SA * SG * SA * SA * SA * SmC * SmC * SmC * SmU * SmC	GGCTGAGCGGAGAAACCCUC	SnXnXnXS SSSRS SSSSS SSSS
WV-30172	Geo * SGeon001m5Ceon001Teon001Geo * SA * SG * Sm5C * SG * SG * RA * SG * SA * SA * SA * SmC * SmC * SmC * SmU * SmC	GGCTGAGCGGAGAAACCCUC	SnXnXnXS SSSSR SSSSS SSSS
WV-30173	Geo * SGeon001m5Ceon001Teon001Geo * SA * SG * Sm5C * SG * SG * SA * RG * SA * SA * SA * SmC * SmC * SmC * SmU * SmC	GGCTGAGCGGAGAAACCCUC	SnXnXnXS SSSSS RSSSS SSSS
WV-30174	Aeo * SGeon001Geon001m5Ceon001Teo * SG * SA * SG * Sm5C * SG * RG * SA * SG * SA * SA * SmA * SmC * SmC * SmC * SmU	AGGCTGAGCGGAGAAACCCU	SnXnXnXS SSSSR SSSSS SSSS

WV-30175	Aeo * SGeon001Geon001m5Ceon001Teo * SG * SA * SG * Sm5C * SG * SG * RA * SG * SA * SA * SmA * SmC * SmC * SmC * SmU	AGGCTGAGCGGAGAAACCCU	SnXnXnXS SSSSS RSSSS SSSS
WV-30176	Aeo * SGeon001Geon001m5Ceon001Teo * SG * SA * SG * Sm5C * SG * SG * SA * RG * SA * SA * SmA * SmC * SmC * SmC * SmU	AGGCTGAGCGGAGAAACCCU	SnXnXnXS SSSSS SRSSS SSSS
WV-30177	Aeo * SAeon001Geon001Geon001m5Ceo * ST * SG * SA * SG * Sm5C * SG * RG * SA * SG * SA * SmA * SmA * SmC * SmC * SmC	AAGGCTGAGCGGAGAAACCC	SnXnXnXS SSSSS RSSSS SSSS
WV-30178	Aeo * SAeon001Geon001Geon001m5Ceo * ST * SG * SA * SG * Sm5C * SG * SG * RA * SG * SA * SmA * SmA * SmC * SmC * SmC	AAGGCTGAGCGGAGAAACCC	SnXnXnXS SSSSS SRSSS SSSS
WV-30179	Aeo * SAeon001Geon001Geon001m5Ceo * ST * SG * SA * SG * Sm5C * SG * SG * SA * RG * SA * SmA * SmA * SmC * SmC * SmC	AAGGCTGAGCGGAGAAACCC	SnXnXnXS SSSSS SSRSS SSSS
WV-30180	m5Ceo * SAeon001Aeon001Geon001Geo * SC * ST * SG * SA * SG * Sm5C * SG * RG * SA * SG * SmA * SmA * SmA * SmC * SmC	CAAGGCTGAGCGGAGAAACC	SnXnXnXS SSSSS SRSSS SSSS
WV-30181	m5Ceo * SAeon001Aeon001Geon001Geo * SC * ST * SG * SA * SG * Sm5C * SG * SG * RA * SG * SmA * SmA * SmA * SmC * SmC	CAAGGCTGAGCGGAGAAACC	SnXnXnXS SSSSS SSRSS SSSS
WV-30182	m5Ceo * SAeon001Aeon001Geon001Geo * SC * ST * SG * SA * SG * Sm5C * SG * SG * SA * RG * SmA * SmA * SmA * SmC * SmC	CAAGGCTGAGCGGAGAAACC	SnXnXnXS SSSSS SSSRS SSSS

WV-30183	mU * SmG * SmA * SmG * Sm5mC * SG * RG * SA * SG * SA * SA * SA * SC * SC * SC * STeon001m5Ceon001m5Ceon001Aeo * SAeo	UGAGCGGAGAAACCCTCAA	SSSSS RSSSS SSSSS nXnXnXS
WV-30184	mU * SmG * SmA * SmG * Sm5mC * SG * SG * RA * SG * SA * SA * SA * SC * SC * SC * STeon001m5Ceon001m5Ceon001Aeo * SAeo	UGAGCGGAGAAACCCTCAA	SSSSS SRSSS SSSSS nXnXnXS
WV-30185	mU * SmG * SmA * SmG * Sm5mC * SG * SG * SA * RG * SA * SA * SA * SC * SC * SC * STeon001m5Ceon001m5Ceon001Aeo * SAeo	UGAGCGGAGAAACCCTCAA	SSSSS SSRSS SSSSS nXnXnXS
WV-30186	mC * SmU * SmG * SmA * SmG * Sm5C * SG * RG * SA * SG * SA * SA * SA * SC * SC * Sm5Ceon001Teon001m5Ceon001m5Ceo * SAeo	CUGAGCGGAGAAACCCTCCA	SSSSS SRSSS SSSSS nXnXnXS
WV-30187	mC * SmU * SmG * SmA * SmG * Sm5C * SG * SG * RA * SG * SA * SA * SA * SC * SC * Sm5Ceon001Teon001m5Ceon001m5Ceo * SAeo	CUGAGCGGAGAAACCCTCCA	SSSSS SSRSS SSSSS nXnXnXS
WV-30188	mC * SmU * SmG * SmA * SmG * Sm5C * SG * SG * SA * RG * SA * SA * SA * SC * SC * Sm5Ceon001Teon001m5Ceon001m5Ceo * SAeo	CUGAGCGGAGAAACCCTCCA	SSSSS SSSRS SSSSS nXnXnXS
WV-30189	mG * SmC * SmU * SmG * SmA * SG * Sm5C * SG * RG * SA * SG * SA * SA * SA * SC * Sm5Ceon001m5Ceon001Teon001m5Ceo * Sm5Ceo	GCUGAGCGGAGAAACCCTCC	SSSSS SSRSS SSSSS nXnXnXS

WV-30190	mG * SmC * SmU * SmG * SmA * SG * Sm5C * SG * SG * RA * SG * SA * SA * SA * SC * Sm5Ceon001m5Ceon001Teon001m5Ceo * Sm5Ceo	GCUGAGCGGAGAAACCCTCC	SSSSS SSSRS SSSSS nXnXnXS
WV-30191	mG * SmC * SmU * SmG * SmA * SG * Sm5C * SG * SG * SA * RG * SA * SA * SA * SC * Sm5Ceon001m5Ceon001Teon001m5Ceo * Sm5Ceo	GCUGAGCGGAGAAACCCTCC	SSSSS SSSSR SSSSS nXnXnXS
WV-30192	mG * SmG * SmC * SmU * SmG * SA * SG * Sm5C * SG * RG * SA * SG * SA * SA * SA * Sm5Ceon001m5Ceon001m5Ceon001Teo * Sm5Ceo	GGCUGAGCGGAGAAACCCTC	SSSSS SSSRS SSSSS nXnXnXS
WV-30193	mG * SmG * SmC * SmU * SmG * SA * SG * Sm5C * SG * SG * RA * SG * SA * SA * SA * Sm5Ceon001m5Ceon001m5Ceon001Teo * Sm5Ceo	GGCUGAGCGGAGAAACCCTC	SSSSS SSSSR SSSSS nXnXnXS
WV-30194	mG * SmG * SmC * SmU * SmG * SA * SG * Sm5C * SG * SG * SA * RG * SA * SA * SA * Sm5Ceon001m5Ceon001m5Ceon001Teo * Sm5Ceo	GGCUGAGCGGAGAAACCCTC	SSSSS SSSSS RSSSS nXnXnXS
WV-30195	mA * SmG * SmG * SmC * SmU * SG * SA * SG * Sm5C * SG * RG * SA * SG * SA * SA * SAeon001m5Ceon001m5Ceon001m5Ceo * STeo	AGGCUGAGCGGAGAAACCCT	SSSSS SSSSR SSSSS nXnXnXS
WV-30196	mA * SmG * SmG * SmC * SmU * SG * SA * SG * Sm5C * SG * SG * RA * SG * SA * SA * SAeon001m5Ceon001m5Ceon001m5Ceo * STeo	AGGCUGAGCGGAGAAACCCT	SSSSS SSSSS RSSSS nXnXnXS

WV-30197	mA * SmG * SmG * SmC * SmU * SG * SA * SG * Sm5C * SG * SG * SA * RG * SA * SA * SAeon001m5Ceon001m5Ceon001m5Ceo * STeo	AGGCUGAGCGGAGAAACCT	SSSSS SSSSS SRSSS nXnXnXS
WV-30198	mA * SmA * SmG * SmG * SmC * ST * SG * SA * SG * Sm5C * SG * RG * SA * SG * SA * SAeon001Aeon001m5Ceon001m5Ceo * Sm5Ceo	AAGGCTGAGCGGAGAAACCC	SSSSS SSSSS RSSSS nXnXnXS
WV-30199	mA * SmA * SmG * SmG * SmC * ST * SG * SA * SG * Sm5C * SG * SG * RA * SG * SA * SAeon001Aeon001m5Ceon001m5Ceo * Sm5Ceo	AAGGCTGAGCGGAGAAACCC	SSSSS SSSSS SRSSS nXnXnXS
WV-30200	mA * SmA * SmG * SmG * SmC * ST * SG * SA * SG * Sm5C * SG * SG * SA * RG * SA * SAeon001Aeon001m5Ceon001m5Ceo * Sm5Ceo	AAGGCTGAGCGGAGAAACCC	SSSSS SSSSS SSRSS nXnXnXS
WV-30201	mC * SmA * SmA * SmG * SmG * SC * ST * SG * SA * SG * Sm5C * SG * RG * SA * SG * SAeon001Aeon001Aeon001m5Ceo * Sm5Ceo	CAAGGCTGAGCGGAGAAACC	SSSSS SSSSS SRSSS nXnXnXS
WV-30202	mC * SmA * SmA * SmG * SmG * SC * ST * SG * SA * SG * Sm5C * SG * SG * RA * SG * SAeon001Aeon001Aeon001m5Ceo * Sm5Ceo	CAAGGCTGAGCGGAGAAACC	SSSSS SSSSS SSRSS nXnXnXS
WV-30203	mC * SmA * SmA * SmG * SmG * SC * ST * SG * SA * SG * Sm5C * SG * SG * SA * RG * SAeon001Aeon001Aeon001m5Ceo * Sm5Ceo	CAAGGCTGAGCGGAGAAACC	SSSSS SSSSS SSSRS nXnXnXS

WV-30354	mG * SmUn001RmU * SmGn001RmA * ST * SCn001RT * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * Rm5Ceon001RAeoGeon001Rm5Ceo * STeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SnRnRS SnRSSR SSSSR nRnRS
WV-30355	mG * SmUn001RmUmGn001RmA * ST * SCn001RT * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * Rm5Ceon001RAeoGeon001Rm5Ceo * STeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SnRnRS SnRSSR SSSSR nRnRS
WV-30356	mG * SmUn001RmUmGn001RmA * ST * SCn001RT * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * Rm5CeoAeoGeon001Rm5Ceo * Steo	GUUGATCTGTAGCAG CAGCT	SnRnRS SnRSSR SSSSR OOnRS
WV-30357	mG * SmUn001RmU * SmGmA * ST * SCn001RT * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * Rm5Ceon001RAeoGeon001Rm5Ceo * Steo	GUUGATCTGTAGCAG CAGCT	SnRSOS SnRSSR SSSSR nRnRS
WV-31627	Geo * SteoGeom5CeoAeo * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SGeoAeoGeoGeo * SGeo	GTGCACACAGTAGAT GAGGG	SOOOS SSSSS SSRSS OOOS
WV-31628	Geo * SteoGeom5CeoAeo * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmG * SmA * SmG * SmG * SmG	GTGCACACAGTAGAT GAGGG	SOOOS SSSSS SSRSS SSSS
WV-31629	mG * SmU * SmG * SmC * SmA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SGeoAeoGeoGeo * SGeo	GUGCACACAGTAGAT GAGGG	SSSSS SSSSS SSRSS OOOS
WV-31814	m5Ceo * SAeom5CeoAeoGeo * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SA * SG * SG * SG * SAeoGeom5CeoAeo * SGeo	CACAGTAGATGAGGG AGCAG	SOOOS RSSSS SSSSS OOOS
WV-31815	m5Ceo * SAeom5CeoAeoGeo * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SA * SG * SG * SG * SAeoGeom5CeoAeo * SGeo	CACAGTAGATGAGGG AGCAG	SOOOS SRSSS SSSSS OOOS
WV-31816	m5Ceo * SAeom5CeoAeoGeo * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SA * SG * SG * SG * SAeoGeom5CeoAeo * SGeo	CACAGTAGATGAGGG AGCAG	SOOOS SSRSS SSSSS OOOS

WV-31817	Aeo * Sm5CeoAeom5CeoAeo * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SA * SG * SG * SGeoAeoGeom5Ceo * SAeo	ACACAGTAGATGAGG GAGCA	S00OS SRSSS SSSSS O0OS
WV-31818	Aeo * Sm5CeoAeom5CeoAeo * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SA * SG * SG * SGeoAeoGeom5Ceo * SAeo	ACACAGTAGATGAGG GAGCA	S00OS SSRSS SSSSS O0OS
WV-31819	Aeo * Sm5CeoAeom5CeoAeo * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SA * SG * SG * SGeoAeoGeom5Ceo * SAeo	ACACAGTAGATGAGG GAGCA	S00OS SSSRS SSSSS O0OS
WV-31820	m5Ceo * SAeom5CeoAeom5Ceo * SA * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SA * SG * SGeoGeoAeoGeo * Sm5Ceo	CACACAGTAGATGAG GGAGC	S00OS SSRSS SSSSS O0OS
WV-31821	m5Ceo * SAeom5CeoAeom5Ceo * SA * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SA * SG * SGeoGeoAeoGeo * Sm5Ceo	CACACAGTAGATGAG GGAGC	S00OS SSSRS SSSSS O0OS
WV-31822	m5Ceo * SAeom5CeoAeom5Ceo * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SA * SG * SGeoGeoAeoGeo * Sm5Ceo	CACACAGTAGATGAG GGAGC	S00OS SSSSR SSSSS O0OS
WV-31823	Geo * Sm5CeoAeom5CeoAeo * SC * SA * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SA * SGeoGeoGeoAeo * SGeo	GCACACAGTAGATGA GGGAG	S00OS SSSRS SSSSS O0OS
WV-31824	Geo * Sm5CeoAeom5CeoAeo * SC * SA * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SA * SGeoGeoGeoAeo * SGeo	GCACACAGTAGATGA GGGAG	S00OS SSSSR SSSSS O0OS
WV-31825	Geo * Sm5CeoAeom5CeoAeo * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SA * SGeoGeoGeoAeo * SGeo	GCACACAGTAGATGA GGGAG	S00OS SSSSS RSSSS O0OS
WV-31826	Teo * SGeom5CeoAeom5Ceo * SA * SC * SA * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SAeoGeoGeoGeo * SAeo	TGCACACAGTAGATG AGGGA	S00OS SSSSR SSSSS O0OS
WV-31827	Teo * SGeom5CeoAeom5Ceo * SA * SC * SA * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SAeoGeoGeoGeo * SAeo	TGCACACAGTAGATG AGGGA	S00OS SSSSS RSSSS O0OS
WV-31828	Teo * SGeom5CeoAeom5Ceo * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SAeoGeoGeoGeo * SAeo	TGCACACAGTAGATG AGGGA	S00OS SSSSS SRSSS O0OS

WV-31829	Geo * STeoGeom5CeoAeo * SC * SA * SC * SA * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SGeoAeoGeoGeo * SGeo	GTGCACACAGTAGAT GAGGG	S00OS SSSSS RSSSS O0OS
WV-31830	Geo * STeoGeom5CeoAeo * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SGeoAeoGeoGeo * SGeo	GTGCACACAGTAGAT GAGGG	S00OS SSSSS SRSSS O0OS
WV-31831	Aeo * SGeoTeoGeom5Ceo * SA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * RA * SG * SA * STeoGeoAeoGeo * SGeo	AGTGCACACAGTAGA TGAGG	S00OS SSSSS SRSSS O0OS
WV-31832	Aeo * SGeoTeoGeom5Ceo * SA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * RG * SA * STeoGeoAeoGeo * SGeo	AGTGCACACAGTAGA TGAGG	S00OS SSSSS SSRSS O0OS
WV-31833	Aeo * SGeoTeoGeom5Ceo * SA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * STeoGeoAeoGeo * SGeo	AGTGCACACAGTAGA TGAGG	S00OS SSSSS SSSRS O0OS
WV-31834	m5Ceo * SAeom5CeoAeoGeo * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SA * SG * SG * SG * SmA * SmG * SmC * SmA * SmG	CACAGTAGATGAGGG AGCAG	S00OS RSSSS SSSSS SSSS
WV-31835	m5Ceo * SAeom5CeoAeoGeo * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SA * SG * SG * SG * SmA * SmG * SmC * SmA * SmG	CACAGTAGATGAGGG AGCAG	S00OS SRSSS SSSSS SSSS
WV-31836	m5Ceo * SAeom5CeoAeoGeo * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SA * SG * SG * SG * SmA * SmG * SmC * SmA * SmG	CACAGTAGATGAGGG AGCAG	S00OS SSRSS SSSSS SSSS
WV-31837	Aeo * Sm5CeoAeom5CeoAeo * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SA * SG * SG * SmG * SmA * SmG * SmC * SmA	ACACAGTAGATGAGG GAGCA	S00OS SRSSS SSSSS SSSS
WV-31838	Aeo * Sm5CeoAeom5CeoAeo * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SA * SG * SG * SmG * SmA * SmG * SmC * SmA	ACACAGTAGATGAGG GAGCA	S00OS SSRSS SSSSS SSSS
WV-31839	Aeo * Sm5CeoAeom5CeoAeo * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SA * SG * SG * SmG * SmA * SmG * SmC * SmA	ACACAGTAGATGAGG GAGCA	S00OS SSSRS SSSSS SSSS
WV-31840	m5Ceo * SAeom5CeoAeom5Ceo * SA * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SA * SG * SmG * SmG * SmA * SmG * SmC	CACACAGTAGATGAG GGAGC	S00OS SSRSS SSSSS SSSS

WV-31841	m5Ceo * SAeom5CeoAeom5Ceo * SA * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SA * SG * SmG * SmG * SmA * SmG * SmC	CACACAGTAGATGAG GGAGC	S00OS SSSRS SSSSS SSSS
WV-31842	m5Ceo * SAeom5CeoAeom5Ceo * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SA * SG * SmG * SmG * SmA * SmG * SmC	CACACAGTAGATGAG GGAGC	S00OS SSSSR SSSSS SSSS
WV-31843	Geo * Sm5CeoAeom5CeoAeo * SC * SA * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SA * SmG * SmG * SmG * SmA * SmG	GCACACAGTAGATGA GGGAG	S00OS SSSRS SSSSS SSSS
WV-31844	Geo * Sm5CeoAeom5CeoAeo * SC * SA * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SA * SmG * SmG * SmG * SmA * SmG	GCACACAGTAGATGA GGGAG	S00OS SSSSR SSSSS SSSS
WV-31845	Geo * Sm5CeoAeom5CeoAeo * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SA * SmG * SmG * SmG * SmA * SmG	GCACACAGTAGATGA GGGAG	S00OS SSSSS RSSSS SSSS
WV-31846	Teo * SGeom5CeoAeom5Ceo * SA * SC * SA * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SmA * SmG * SmG * SmG * SmA	TGCACACAGTAGATG AGGGA	S00OS SSSSR SSSSS SSSS
WV-31847	Teo * SGeom5CeoAeom5Ceo * SA * SC * SA * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SmA * SmG * SmG * SmG * SmA	TGCACACAGTAGATG AGGGA	S00OS SSSSS RSSSS SSSS
WV-31848	Teo * SGeom5CeoAeom5Ceo * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SmA * SmG * SmG * SmG * SmA	TGCACACAGTAGATG AGGGA	S00OS SSSSS SRSSS SSSS
WV-31849	Geo * STeoGeom5CeoAeo * SC * SA * SC * SA * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SmG * SmA * SmG * SmG * SmG	GTGCACACAGTAGAT GAGGG	S00OS SSSSS RSSSS SSSS
WV-31850	Geo * STeoGeom5CeoAeo * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SmG * SmA * SmG * SmG * SmG	GTGCACACAGTAGAT GAGGG	S00OS SSSSS SRSSS SSSS
WV-31851	Aeo * SGeoTeoGeom5Ceo * SA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * RA * SG * SA * SmU * SmG * SmA * SmG * SmG	AGTGCACACAGTAGA UGAGG	S00OS SSSSS SRSSS SSSS
WV-31852	Aeo * SGeoTeoGeom5Ceo * SA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * RG * SA * SmU * SmG * SmA * SmG * SmG	AGTGCACACAGTAGA UGAGG	S00OS SSSSS SSRSS SSSS

WV-31853	Aeo * SGeoTeoGeom5Ceo * SA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * SmU * SmG * SmA * SmG * SmG	AGTGCACACAGTAGA UGAGG	S000S SSSSS SSSRS SSSS
WV-31854	mG * SmC * SmA * SmC * SmA * SC * SA * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SA * SGeoGeoGeoAeo * SGeo	GCACACAGTAGATGA GGGAG	SSSSS SSSRS SSSSS 000S
WV-31855	mG * SmC * SmA * SmC * SmA * SC * SA * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SA * SGeoGeoGeoAeo * SGeo	GCACACAGTAGATGA GGGAG	SSSSS SSSSR SSSSS 000S
WV-31856	mG * SmC * SmA * SmC * SmA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SA * SGeoGeoGeoAeo * SGeo	GCACACAGTAGATGA GGGAG	SSSSS SSSSS RSSSS 000S
WV-31857	mU * SmG * SmC * SmA * SmC * SA * SC * SA * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SAeoGeoGeoGeo * SAeo	UGCACACAGTAGATG AGGGA	SSSSS SSSSR SSSSS 000S
WV-31858	mU * SmG * SmC * SmA * SmC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SAeoGeoGeoGeo * SAeo	UGCACACAGTAGATG AGGGA	SSSSS SSSSS RSSSS 000S
WV-31859	mU * SmG * SmC * SmA * SmC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SAeoGeoGeoGeo * SAeo	UGCACACAGTAGATG AGGGA	SSSSS SSSSS SRSSS 000S
WV-31860	mG * SmU * SmG * SmC * SmA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SGeoAeoGeoGeo * SGeo	GUGCACACAGTAGAT GAGGG	SSSSS SSSSS RSSSS 000S
WV-31861	mG * SmU * SmG * SmC * SmA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SGeoAeoGeoGeo * SGeo	GUGCACACAGTAGAT GAGGG	SSSSS SSSSS SRSSS 000S
WV-31862	mA * SmG * SmU * SmG * SmC * SA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * RA * SG * SA * STeoGeoAeoGeo * SGeo	AGUGCACACAGTAGA TGAGG	SSSSS SSSSS SRSSS 000S
WV-31863	mA * SmG * SmU * SmG * SmC * SA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * RG * SA * STeoGeoAeoGeo * SGeo	AGUGCACACAGTAGA TGAGG	SSSSS SSSSS SSRSS 000S
WV-31864	mA * SmG * SmU * SmG * SmC * SA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * STeoGeoAeoGeo * SGeo	AGUGCACACAGTAGA TGAGG	SSSSS SSSSS SSSRS 000S

WV-31865	Geo * SmUmGmCmA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SGeo	GUGCACACAGTAGAT GAGGG	S00OS SSSSS SSRSS 00OS
WV-31866	Geo * SmUmGmCAeo * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SGeomAmGmG * SGeo	GUGCACACAGTAGAT GAGGG	S00OS SSSSS SSRSS 00OS
WV-31867	Geo * SmUmGmCmA * SC * SA * RC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SGeo	GUGCACACAGTAGAT GAGGG	S00OS SRSSS SSRSS 00OS
WV-31868	Geo * SmUmGmCAeo * SC * SA * RC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SGeomAmGmG * SGeo	GUGCACACAGTAGAT GAGGG	S00OS SRSSS SSRSS 00OS
WV-31869	Geo * STeoGeom5CeoAeo * SC * SA * RC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SGeoAeoGeoGeo * SGeo	GTGCACACAGTAGAT GAGGG	S00OS SRSSS SSRSS 00OS
WV-32539	rArGrCrUrGrCrUrGrCrUrArCrArGrArUrCrArArC	AGCUGCUGCUACAGA UCAAC	00000 00000 00000 0000
WV-32540	rArGrCrUrGrCrUrGrCrUrGrCrArGrArUrCrArArC	AGCUGCUGCUGCAGA UCAAC	00000 00000 00000 0000
WV-32560	mG * SmUn001RmUmGn001RmA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * Rm5Ceon001RAeoGeon001Rm5Ceo * RTeo	GUUGATCTGTAGCAG CAGCT	SnROnRS SSSSR SSSSR nROnRR
WV-32561	mG * SmUn001RmUmGn001RmA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * Rm5Ceon001RAeoGeon001Sm5Ceo * STeo	GUUGATCTGTAGCAG CAGCT	SnROnRS SSSSR SSSSR nROnSS
WV-32562	mG * SmUn001RmUmGn001RmA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * Rm5Ceon001SAeoGeon001Rm5Ceo * STeo	GUUGATCTGTAGCAG CAGCT	SnROnRS SSSSR SSSSR nSOOnRS

WV-32563	mG * SmUn001RmUmGn001RmA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * Sm5Ceon001RAeoGeon001Rm5Ceo * STeo	GUUGATCTGTAGCAG CAGCT	SnROnRS SSSSR SSSSS nROnRS
WV-32564	mG * SmUn001RmUmGn001RmA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * RG * Rm5Ceon001RAeoGeon001Rm5Ceo * STeo	GUUGATCTGTAGCAG CAGCT	SnROnRS SSSSR SSSRR nROnRS
WV-32565	mG * SmUn001RmUmGn001RmA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * RA * SG * Rm5Ceon001RAeoGeon001Rm5Ceo * STeo	GUUGATCTGTAGCAG CAGCT	SnROnRS SSSSR SSRSR nROnRS
WV-32566	mG * SmUn001RmUmGn001RmA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * RC * SA * SG * Rm5Ceon001RAeoGeon001Rm5Ceo * STeo	GUUGATCTGTAGCAG CAGCT	SnROnRS SSSSR SRSSR nROnRS
WV-32567	mG * SmUn001RmUmGn001RmA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * RG * SC * SA * SG * Rm5Ceon001RAeoGeon001Rm5Ceo * STeo	GUUGATCTGTAGCAG CAGCT	SnROnRS SSSSR RSSSR nROnRS
WV-32568	mG * SmUn001RmUmGn001RmA * ST * SC * ST * SG * ST * SA * SG * SC * SA * SG * Rm5Ceon001RAeoGeon001Rm5Ceo * STeo	GUUGATCTGTAGCAG CAGCT	SnROnRS SSSSS SSSSR nROnRS
WV-32569	mG * SmUn001RmUmGn001RmA * ST * SC * ST * SG * RT * RA * SG * SC * SA * SG * Rm5Ceon001RAeoGeon001Rm5Ceo * STeo	GUUGATCTGTAGCAG CAGCT	SnROnRS SSSRR SSSSR nROnRS
WV-32570	mG * SmUn001RmUmGn001RmA * ST * SC * ST * RG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * Rm5Ceon001RAeoGeon001Rm5Ceo * STeo	GUUGATCTGTAGCAG CAGCT	SnROnRS SSRSR SSSSR nROnRS
WV-32571	mG * SmUn001RmUmGn001RmA * ST * RC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * Rm5Ceon001RAeoGeon001Rm5Ceo * STeo	GUUGATCTGTAGCAG CAGCT	SnROnRS RSSSR SSSSR nROnRS

WV-32572	mG * SmUn001RmUmGn001RmA * RT * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * Rm5Ceon001RAeoGeon001Rm5Ceo * STeo	GUUGATCTGTAGCAG CAGCT	SnROnRR SSSSR SSSSR nROnRS
WV-32573	mG * SmUn001RmUmGn001SmA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * Rm5Ceon001RAeoGeon001Rm5Ceo * STeo	GUUGATCTGTAGCAG CAGCT	SnROnSS SSSSR SSSSR nROnRS
WV-32574	mG * SmUn001SmUmGn001RmA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * Rm5Ceon001RAeoGeon001Rm5Ceo * STeo	GUUGATCTGTAGCAG CAGCT	SnSOOnRS SSSSR SSSSR nROnRS
WV-32575	mG * RmUn001RmUmGn001RmA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * Rm5Ceon001RAeoGeon001Rm5Ceo * STeo	GUUGATCTGTAGCAG CAGCT	RnROnRS SSSSR SSSSR nROnRS
WV-32576	mGmUn001RmUmGn001RmA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * Rm5Ceon001RAeoGeon001Rm5Ceo * STeo	GUUGATCTGTAGCAG CAGCT	OnROnRS SSSSR SSSSR nROnRS
WV-32577	mUn001RmUmGn001RmA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * Rm5Ceon001RAeoGeon001Rm5Ceo * STeo	UUGATCTGTAGCAG AGCT	nROnRSS SSSRS SSSRnROnRS
WV-32578	mG * SmG * SmUn001RmUmGn001RmA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * Rm5Ceon001RAeoGeon001Rm5Ceo * STeo	GGUUGATCTGTAGCA GCAGCT	SSnROnR SSSSS RSSSS RnROnRS
WV-32685	mG * SmUn001mUmGn001mA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * Rm5Ceon001AeoGeon001m5Ceo * STeo	GUUGATCTGTAGCAG CAGCT	SnXOnXS SSSSR SSSSR nXOnXS
WV-32686	mG * SmUn001mU * SmGmA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * Rm5Ceon001AeoGeon001m5Ceo * STeo	GUUGATCTGTAGCAG CAGCT	SnXSOS SSSSR SSSSR nXOnXS

WV-33091	m5Ceo * SAeon001m5Ceon001Aeon001Geo * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SA * SG * SG * SG * SAeoGeom5CeoAeo * SGeo	CACAGTAGATGAGGG AGCAG	SnXnXnXS RSSSS SSSSS OOS
WV-33092	m5Ceo * SAeon001m5Ceon001Aeon001Geo * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SA * SG * SG * SG * SAeoGeom5CeoAeo * SGeo	CACAGTAGATGAGGG AGCAG	SnXnXnXS SRSSS SSSSS OOS
WV-33093	m5Ceo * SAeon001m5Ceon001Aeon001Geo * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SA * SG * SG * SG * SAeoGeom5CeoAeo * SGeo	CACAGTAGATGAGGG AGCAG	SnXnXnXS SSRSS SSSSS OOS
WV-33094	Aeo * Sm5Ceon001Aeon001m5Ceon001Aeo * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SA * SG * SG * SGeoAeoGeom5Ceo * SAeo	ACACAGTAGATGAGG GAGCA	SnXnXnXS SRSSS SSSSS OOS
WV-33095	Aeo * Sm5Ceon001Aeon001m5Ceon001Aeo * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SA * SG * SG * SGeoAeoGeom5Ceo * SAeo	ACACAGTAGATGAGG GAGCA	SnXnXnXS SSRSS SSSSS OOS
WV-33096	Aeo * Sm5Ceon001Aeon001m5Ceon001Aeo * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SA * SG * SG * SGeoAeoGeom5Ceo * SAeo	ACACAGTAGATGAGG GAGCA	SnXnXnXS SSSRS SSSSS OOS
WV-33097	m5Ceo * SAeon001m5Ceon001Aeon001m5Ceo * SA * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SA * SG * SGeoGeoAeoGeo * Sm5Ceo	CACACAGTAGATGAG GGAGC	SnXnXnXS SSRSS SSSSS OOS
WV-33098	m5Ceo * SAeon001m5Ceon001Aeon001m5Ceo * SA * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SA * SG * SGeoGeoAeoGeo * Sm5Ceo	CACACAGTAGATGAG GGAGC	SnXnXnXS SSSRS SSSSS OOS
WV-33099	m5Ceo * SAeon001m5Ceon001Aeon001m5Ceo * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SA * SG * SGeoGeoAeoGeo * Sm5Ceo	CACACAGTAGATGAG GGAGC	SnXnXnXS SSSSR SSSSS OOS
WV-33100	Geo * Sm5Ceon001Aeon001m5Ceon001Aeo * SC * SA * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SA * SGeoGeoGeoAeo * SGeo	GCACACAGTAGATGA GGGAG	SnXnXnXS SSSRS SSSSS OOS
WV-33101	Geo * Sm5Ceon001Aeon001m5Ceon001Aeo * SC * SA * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SA * SGeoGeoGeoAeo * SGeo	GCACACAGTAGATGA GGGAG	SnXnXnXS SSSSR SSSSS OOS
WV-33102	Geo * Sm5Ceon001Aeon001m5Ceon001Aeo * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SA * SGeoGeoGeoAeo * SGeo	GCACACAGTAGATGA GGGAG	SnXnXnXS SSSSS RSSSS OOS

WV-33103	Teo * SGeon001m5Ceon001Aeon001m5Ceo * SA * SC * SA * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SAeoGeoGeoGeo * SAeo	TGCACACAGTAGATG AGGGA	SnXnXnXS SSSSR SSSSS OOS
WV-33104	Teo * SGeon001m5Ceon001Aeon001m5Ceo * SA * SC * SA * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SAeoGeoGeoGeo * SAeo	TGCACACAGTAGATG AGGGA	SnXnXnXS SSSSS RSSSS OOS
WV-33105	Teo * SGeon001m5Ceon001Aeon001m5Ceo * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SAeoGeoGeoGeo * SAeo	TGCACACAGTAGATG AGGGA	SnXnXnXS SSSSS SRSSS OOS
WV-33106	Geo * STeon001Geon001m5Ceon001Aeo * SC * SA * SC * SA * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SGeoAeoGeoGeo * SGeo	GTGCACACAGTAGAT GAGGG	SnXnXnXS SSSSS RSSSS OOS
WV-33107	Geo * STeon001Geon001m5Ceon001Aeo * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SGeoAeoGeoGeo * SGeo	GTGCACACAGTAGAT GAGGG	SnXnXnXS SSSSS SRSSS OOS
WV-33108	Geo * STeon001Geon001m5Ceon001Aeo * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SGeoAeoGeoGeo * SGeo	GTGCACACAGTAGAT GAGGG	SnXnXnXS SSSSS SSRSS OOS
WV-33109	Aeo * SGeon001Teon001Geon001m5Ceo * SA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * RA * SG * SA * STeoGeoAeoGeo * SGeo	AGTGCACACAGTAGA TGAGG	SnXnXnXS SSSSS SRSSS OOS
WV-33110	Aeo * SGeon001Teon001Geon001m5Ceo * SA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * RG * SA * STeoGeoAeoGeo * SGeo	AGTGCACACAGTAGA TGAGG	SnXnXnXS SSSSS SSRSS OOS
WV-33111	Aeo * SGeon001Teon001Geon001m5Ceo * SA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * STeoGeoAeoGeo * SGeo	AGTGCACACAGTAGA TGAGG	SnXnXnXS SSSSS SSSRS OOS
WV-33112	m5Ceo * SAeom5CeoAeoGeo * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SA * SG * SG * SG * SAeon001Geon001m5Ceon001Aeo * SGeo	CACAGTAGATGAGGG AGCAG	SOOS RSSSS SSSSS nXnXnXS
WV-33113	m5Ceo * SAeom5CeoAeoGeo * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SA * SG * SG * SG * SAeon001Geon001m5Ceon001Aeo * SGeo	CACAGTAGATGAGGG AGCAG	SOOS SRSSS SSSSS nXnXnXS

WV-33114	m5Ceo * SAeom5CeoAeoGeo * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SA * SG * SG * SG * SAeon001Geon001m5Ceon001Aeo * SGeo	CACAGTAGATGAGGG AGCAG	SOOOS SSRSS SSSSS nXnXnXS
WV-33115	Aeo * Sm5CeoAeom5CeoAeo * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SA * SG * SG * SGeon001Aeon001Geon001m5Ceo * SAeo	ACACAGTAGATGAGG GAGCA	SOOOS SRSSS SSSSS nXnXnXS
WV-33116	Aeo * Sm5CeoAeom5CeoAeo * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SA * SG * SG * SGeon001Aeon001Geon001m5Ceo * SAeo	ACACAGTAGATGAGG GAGCA	SOOOS SSRSS SSSSS nXnXnXS
WV-33117	Aeo * Sm5CeoAeom5CeoAeo * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SA * SG * SG * SGeon001Aeon001Geon001m5Ceo * SAeo	ACACAGTAGATGAGG GAGCA	SOOOS SSSRS SSSSS nXnXnXS
WV-33118	m5Ceo * SAeom5CeoAeom5Ceo * SA * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SA * SG * SGeon001Geon001Aeon001Geo * Sm5Ceo	CACACAGTAGATGAG GGAGC	SOOOS SSRSS SSSSS nXnXnXS
WV-33119	m5Ceo * SAeom5CeoAeom5Ceo * SA * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SA * SG * SGeon001Geon001Aeon001Geo * Sm5Ceo	CACACAGTAGATGAG GGAGC	SOOOS SSSRS SSSSS nXnXnXS
WV-33120	m5Ceo * SAeom5CeoAeom5Ceo * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SA * SG * SGeon001Geon001Aeon001Geo * Sm5Ceo	CACACAGTAGATGAG GGAGC	SOOOS SSSSR SSSSS nXnXnXS
WV-33121	Geo * Sm5CeoAeom5CeoAeo * SC * SA * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SA * SGeon001Geon001Geon001Aeo * SGeo	GCACACAGTAGATGA GGGAG	SOOOS SSSRS SSSSS nXnXnXS
WV-33122	Geo * Sm5CeoAeom5CeoAeo * SC * SA * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SA * SGeon001Geon001Geon001Aeo * SGeo	GCACACAGTAGATGA GGGAG	SOOOS SSSSR SSSSS nXnXnXS

WV-33123	Geo * Sm5CeoAeom5CeoAeo * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SA * SGeon001Geon001Geon001Aeo * SGeo	GCACACAGTAGATGA GGGAG	S00OS SSSSS RSSSS nXnXnXS
WV-33124	Teo * SGeom5CeoAeom5Ceo * SA * SC * SA * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SAeon001Geon001Geon001Geo * SAeo	TGCACACAGTAGATG AGGGA	S00OS SSSSR SSSSS nXnXnXS
WV-33125	Teo * SGeom5CeoAeom5Ceo * SA * SC * SA * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SAeon001Geon001Geon001Geo * SAeo	TGCACACAGTAGATG AGGGA	S00OS SSSSS RSSSS nXnXnXS
WV-33126	Teo * SGeom5CeoAeom5Ceo * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SAeon001Geon001Geon001Geo * SAeo	TGCACACAGTAGATG AGGGA	S00OS SSSSS SRSSS nXnXnXS
WV-33127	Geo * STeoGeom5CeoAeo * SC * SA * SC * SA * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SGeon001Aeon001Geon001Geo * SGeo	GTGCACACAGTAGAT GAGGG	S00OS SSSSS RSSSS nXnXnXS
WV-33128	Geo * STeoGeom5CeoAeo * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SGeon001Aeon001Geon001Geo * SGeo	GTGCACACAGTAGAT GAGGG	S00OS SSSSS SRSSS nXnXnXS
WV-33129	Geo * STeoGeom5CeoAeo * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SGeon001Aeon001Geon001Geo * SGeo	GTGCACACAGTAGAT GAGGG	S00OS SSSSS SSRSS nXnXnXS
WV-33130	Aeo * SGeoTeoGeom5Ceo * SA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * RA * SG * SA * STeon001Geon001Aeon001Geo * SGeo	AGTGCACACAGTAGA TGAGG	S00OS SSSSS SRSSS nXnXnXS
WV-33131	Aeo * SGeoTeoGeom5Ceo * SA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * RG * SA * STeon001Geon001Aeon001Geo * SGeo	AGTGCACACAGTAGA TGAGG	S00OS SSSSS SSRSS nXnXnXS

WV-33132	Aeo * SGeoTeoGeom5Ceo * SA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * STeon001Geon001Aeon001Geo * SGeo	AGTGCACACAGTAGA TGAGG	SOOOS SSSSS SSSRS nXnXnXS
WV-33133	m5Ceo * SAeon001m5Ceon001Aeon001Geo * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SA * SG * SG * SG * SmA * SmG * SmC * SmA * SmG	CACAGTAGATGAGGG AGCAG	SnXnXnXS RSSSS SSSSS SSSS
WV-33134	m5Ceo * SAeon001m5Ceon001Aeon001Geo * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SA * SG * SG * SG * SmA * SmG * SmC * SmA * SmG	CACAGTAGATGAGGG AGCAG	SnXnXnXS SRSSS SSSSS SSSS
WV-33135	m5Ceo * SAeon001m5Ceon001Aeon001Geo * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SA * SG * SG * SG * SmA * SmG * SmC * SmA * SmG	CACAGTAGATGAGGG AGCAG	SnXnXnXS SSRSS SSSSS SSSS
WV-33136	Aeo * Sm5Ceon001Aeon001m5Ceon001Aeo * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SA * SG * SG * SmG * SmA * SmG * SmC * SmA	ACACAGTAGATGAGG GAGCA	SnXnXnXS SRSSS SSSSS SSSS
WV-33137	Aeo * Sm5Ceon001Aeon001m5Ceon001Aeo * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SA * SG * SG * SmG * SmA * SmG * SmC * SmA	ACACAGTAGATGAGG GAGCA	SnXnXnXS SSRSS SSSSS SSSS
WV-33138	Aeo * Sm5Ceon001Aeon001m5Ceon001Aeo * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SA * SG * SG * SmG * SmA * SmG * SmC * SmA	ACACAGTAGATGAGG GAGCA	SnXnXnXS SSSRS SSSSS SSSS
WV-33139	m5Ceo * SAeon001m5Ceon001Aeon001m5Ceo * SA * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SA * SG * SmG * SmG * SmA * SmG * SmC	CACACAGTAGATGAG GGAGC	SnXnXnXS SSRSS SSSSS SSSS
WV-33140	m5Ceo * SAeon001m5Ceon001Aeon001m5Ceo * SA * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SA * SG * SmG * SmG * SmA * SmG * SmC	CACACAGTAGATGAG GGAGC	SnXnXnXS SSSRS SSSSS SSSS
WV-33141	m5Ceo * SAeon001m5Ceon001Aeon001m5Ceo * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SA * SG * SmG * SmG * SmA * SmG * SmC	CACACAGTAGATGAG GGAGC	SnXnXnXS SSSSR SSSSS SSSS
WV-33142	Geo * Sm5Ceon001Aeon001m5Ceon001Aeo * SC * SA * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SA * SmG * SmG * SmG * SmA * SmG	GCACACAGTAGATGA GGGAG	SnXnXnXS SSSRS SSSSS SSSS

WV-33143	Geo * Sm5Ceon001Aeon001m5Ceon001Aeo * SC * SA * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SA * SmG * SmG * SmG * SmA * SmG	GCACACAGTAGATGA GGGAG	SnXnXnXS SSSSR SSSSS SSSS
WV-33144	Geo * Sm5Ceon001Aeon001m5Ceon001Aeo * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SA * SmG * SmG * SmG * SmA * SmG	GCACACAGTAGATGA GGGAG	SnXnXnXS SSSSS RSSSS SSSS
WV-33145	Teo * SGeon001m5Ceon001Aeon001m5Ceo * SA * SC * SA * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SmA * SmG * SmG * SmG * SmA	TGCACACAGTAGATG AGGGA	SnXnXnXS SSSSR SSSSS SSSS
WV-33146	Teo * SGeon001m5Ceon001Aeon001m5Ceo * SA * SC * SA * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SmA * SmG * SmG * SmG * SmA	TGCACACAGTAGATG AGGGA	SnXnXnXS SSSSS RSSSS SSSS
WV-33147	Teo * SGeon001m5Ceon001Aeon001m5Ceo * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SmA * SmG * SmG * SmG * SmA	TGCACACAGTAGATG AGGGA	SnXnXnXS SSSSS SRSSS SSSS
WV-33148	Geo * STeon001Geon001m5Ceon001Aeo * SC * SA * SC * SA * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SmG * SmA * SmG * SmG * SmG	GTGCACACAGTAGAT GAGGG	SnXnXnXS SSSSS RSSSS SSSS
WV-33149	Geo * STeon001Geon001m5Ceon001Aeo * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SmG * SmA * SmG * SmG * SmG	GTGCACACAGTAGAT GAGGG	SnXnXnXS SSSSS SRSSS SSSS
WV-33150	Geo * STeon001Geon001m5Ceon001Aeo * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmG * SmA * SmG * SmG * SmG	GTGCACACAGTAGAT GAGGG	SnXnXnXS SSSSS SSRSS SSSS
WV-33151	Aeo * SGeon001Teon001Geon001m5Ceo * SA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * RA * SG * SA * SmU * SmG * SmA * SmG * SmG	AGTGCACACAGTAGA UGAGG	SnXnXnXS SSSSS SRSSS SSSS
WV-33152	Aeo * SGeon001Teon001Geon001m5Ceo * SA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * RG * SA * SmU * SmG * SmA * SmG * SmG	AGTGCACACAGTAGA UGAGG	SnXnXnXS SSSSS SSRSS SSSS
WV-33153	Aeo * SGeon001Teon001Geon001m5Ceo * SA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * SmU * SmG * SmA * SmG * SmG	AGTGCACACAGTAGA UGAGG	SnXnXnXS SSSSS SSSRS SSSS

WV-33154	mG * SmC * SmA * SmC * SmA * SC * SA * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SA * SGeon001Geon001Geon001Aeo * SGeo	GCACACAGTAGATGA GGGAG	SSSSS SSSRS SSSSS nXnXnXS
WV-33155	mG * SmC * SmA * SmC * SmA * SC * SA * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SA * SGeon001Geon001Geon001Aeo * SGeo	GCACACAGTAGATGA GGGAG	SSSSS SSSSR SSSSS nXnXnXS
WV-33156	mG * SmC * SmA * SmC * SmA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SA * SGeon001Geon001Geon001Aeo * SGeo	GCACACAGTAGATGA GGGAG	SSSSS SSSSS RSSSS nXnXnXS
WV-33157	mU * SmG * SmC * SmA * SmC * SA * SC * SA * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SAeon001Geon001Geon001Geo * SAeo	UGCACACAGTAGATG AGGGA	SSSSS SSSSR SSSSS nXnXnXS
WV-33158	mU * SmG * SmC * SmA * SmC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SAeon001Geon001Geon001Geo * SAeo	UGCACACAGTAGATG AGGGA	SSSSS SSSSS RSSSS nXnXnXS
WV-33159	mU * SmG * SmC * SmA * SmC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SAeon001Geon001Geon001Geo * SAeo	UGCACACAGTAGATG AGGGA	SSSSS SSSSS SRSSS nXnXnXS
WV-33160	mG * SmU * SmG * SmC * SmA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SGeon001Aeon001Geon001Geo * SGeo	GUGCACACAGTAGAT GAGGG	SSSSS SSSSS RSSSS nXnXnXS
WV-33161	mG * SmU * SmG * SmC * SmA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SGeon001Aeon001Geon001Geo * SGeo	GUGCACACAGTAGAT GAGGG	SSSSS SSSSS SRSSS nXnXnXS
WV-33162	mG * SmU * SmG * SmC * SmA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SGeon001Aeon001Geon001Geo * SGeo	GUGCACACAGTAGAT GAGGG	SSSSS SSSSS SSRSS nXnXnXS

WV-33163	mA * SmG * SmU * SmG * SmC * SA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * RA * SG * SA * STeon001Geon001Aeon001Geo * SGeo	AGUGCACACAGTAGA TGAGG	SSSSS SSSSS SRSSS nXnXnXS
WV-33164	mA * SmG * SmU * SmG * SmC * SA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * RG * SA * STeon001Geon001Aeon001Geo * SGeo	AGUGCACACAGTAGA TGAGG	SSSSS SSSSS SSRSS nXnXnXS
WV-33165	mA * SmG * SmU * SmG * SmC * SA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * STeon001Geon001Aeon001Geo * SGeo	AGUGCACACAGTAGA TGAGG	SSSSS SSSSS SSSRS nXnXnXS
WV-33166	Geo * SmUn001mGn001mCn001mA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SGeo	GUGCACACAGTAGAT GAGGG	SnXnXnXS SSSSS SSRSS OOS
WV-33167	Geo * SmUmGmCmA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGn001mAn001mGn001mG * SGeo	GUGCACACAGTAGAT GAGGG	SOOOS SSSSS SSRSS nXnXnXS
WV-33168	Geo * SmUn001mGn001mCn001Aeo * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SGeomAmGmG * SGeo	GUGCACACAGTAGAT GAGGG	SnXnXnXS SSSSS SSRSS OOS
WV-33169	Geo * SmUmGmCAeo * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SGeon001mAn001mGn001mG * SGeo	GUGCACACAGTAGAT GAGGG	SOOOS SSSSS SSRSS nXnXnXS
WV-33170	Geo * SmUn001mGn001mCn001mA * SC * SA * RC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SGeo	GUGCACACAGTAGAT GAGGG	SnXnXnXS SRSSS SSRSS OOS
WV-33171	Geo * SmUmGmCmA * SC * SA * RC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGn001mAn001mGn001mG * SGeo	GUGCACACAGTAGAT GAGGG	SOOOS SRSSS SSRSS nXnXnXS
WV-33172	Geo * SmUn001mGn001mCn001Aeo * SC * SA * RC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SGeomAmGmG * SGeo	GUGCACACAGTAGAT GAGGG	SnXnXnXS SRSSS SSRSS OOS

WV-33173	Geo * SmUmGmCAeo * SC * SA * RC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SGeon001mAn001mGn001mG * SGeo	GUGCACACAGTAGAT GAGGG	SOOOS SRSSS SSRSS nXnXnXS
WV-33174	Geo * STeon001Geon001m5Ceon001Aeo * SC * SA * RC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SGeoAeoGeoGeo * SGeo	GTGCACACAGTAGAT GAGGG	SnXnXnXS SRSSS SSRSS OOOO
WV-33175	Geo * STeoGeom5CeoAeo * SC * SA * RC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SGeon001Aeon001Geon001Geo * SGeo	GTGCACACAGTAGAT GAGGG	SOOOS SRSSS SSRSS nXnXnXS
WV-33213	Mod039L001 m5CeoAeoTeoGeoTeoCACCCAGCAGAEo m5Ceo m5CeoAeoGeo	CATGTCACCCAGCAG ACCAG	OSOOO SSRSS RSSRS SOOOS
WV-34213	mA m5CeoTeo m5Ceo mACCCACT m5CG m5CC mA mC m5Ceo mG mC	ACTCACCCACTCGCC ACCGC	SOOOS RSRSS SSRSS SSSS
WV-2732	mG * SmGmCmAmC * SA * SA * SG * SG * SG * SC * RA * SC * RA * SG * SmAmCmUmU * SmC	GGCACAAGGG CACAGACUUC	SOOOSSSSSS RSRSSOOOS

Notas:

Descrição, Sequência de Base e Estereoquímica/Ligação, devido a seu comprimento, podem ser divididas em múltiplas linhas na Tabela 1. A menos que seja especificado de outra forma, todos os oligonucleotídeos na Tabela 1 são de fita simples. Conforme verificado por aqueles versados na técnica, unidades de nucleosídeo são não modificadas e contêm nucleobases não modificadas e açúcares 2'-desóxi, a menos que seja indicado de outra forma, com modificações (por exemplo, modificados com r, m, m5, eo, etc.); ligações, a menos que seja indicado de outra forma, são ligações de fosfato naturais; e grupos ácidos/básicos

podem existir, independentemente, em suas formas de sal. Conforme verificado por aqueles versados na técnica, quando nenhuma ligação internucleotídica é especificada entre duas unidades de nucleosídeo, a ligação internucleotídica é uma ligação de fosfodiéster (ligação de fosfato natural) e, a menos que seja indicado de outra forma, um açúcar é um açúcar de DNA natural que não compreende nenhuma substituição na posição 2' (dois -H no carbono 2'). Porções químicas e modificações em oligonucleotídeos (ou outros compostos, por exemplo, aqueles úteis para preparar oligonucleotídeos fornecidos que compreendem essas porções químicas ou modificações):

m: 2'-OMe;

m5: metila na posição 5 de C (nucleobase é 5-metilcitosina);

m5Ceo: 5-metil 2'-O-metoxietila C;

m5mC: 5-metil 2'-OMe C;

m5lC: metila na posição 5 de C (nucleobase é 5-metilcitosina) e açúcar é um açúcar de LNA;

eo: 2'-MOE (2'-OCH₂CH₂OCH₃);

f: 2'-F;

r: 2'-OH;

O, PO: fosfodiéster (fosfato). O mesmo pode ser um grupo de extremidade, ou uma ligação, por exemplo, uma ligação entre um ligante e uma cadeia oligonucleotídica, uma ligação internucleotídica (uma ligação de fosfato natural), etc. Fosfodiésteres são tipicamente indicados com "O" na coluna de Estereoquímica/Ligação e não são tipicamente marcados na coluna de Descrição (se for um grupo de extremidade, por exemplo, um

grupo de extremidade 5', o mesmo é indicado na Descrição e, tipicamente, não em Estereoquímica/Ligação); se nenhuma ligação for indicada na coluna de descrição, a mesma é tipicamente um fosfodiéster a menos que seja indicado de outra forma. Nota-se que uma ligação de fosfato entre um ligante (por exemplo, L001) e uma cadeia oligonucleotídica podem não ser marcadas na coluna de Descrição, e podem não ser indicadas com "O" na coluna de Estereoquímica/Ligação. Por exemplo, na Descrição de WV-10631 (Mod012L001mG * SmUmGmCmA ...), a ligação de fosfodiéster entre L001 e a cadeia oligonucleotídica (a partir de mG * SmUmGmCmA ...) não é marcada; essa ligação internucleotídica é indicada em Estereoquímica/Ligação com o primeiro "O" em: OSOOO...

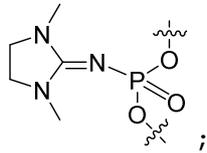
***, PS: Fosforotioato. A mesma pode ser um grupo de extremidade (se for um grupo de extremidade, por exemplo, um grupo de extremidade 5', a mesma é indicada na Descrição e, tipicamente, não em Estereoquímica/Ligação), ou uma ligação, por exemplo, uma ligação entre ligante (por exemplo, L001) e uma cadeia oligonucleotídica, uma ligação internucleotídica (uma ligação internucleotídica de fosforotioato), etc.

R, *Rp*: Fosforotioato na conformação *Rp*. Nota-se que *** *R* em Descrição indica uma ligação de fosforotioato única na conformação *Rp*;

S, *Sp*: Fosforotioato na conformação *Sp*. Nota-se que *** *S* em Descrição indica uma ligação de fosforotioato única na conformação *Sp*;

X: fosforotioato estereoaleatório;

l: Açúcar de LNA;



n001:

nX ou Xn: n001 estereoraleatória;

n001R ou nR: n001 na configuração Rp;

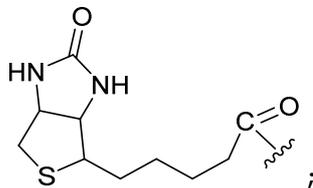
n001S ou nS: n001 na configuração Sp;

L001 : O ligante $\text{-NH-(CH}_2\text{)}_6\text{-}$ (também conhecido como um ligante C6, ligante de amina C6 ou ligante amino C6), conectado ao Mod, se houver, através de -NH- , e à extremidade 5' ou extremidade 3' da cadeia oligonucleotídica através de uma ligação de fosfato (-O-P(O)(OH)-O- , que pode existir como uma forma de sal, e pode ser indicada como O ou PO) ou uma ligação de fosforotioato (-O-P(O)(SH)-O- , que pode existir como uma forma de sal, e pode ser indicada como * se o fosforotioato não for quiralmemente controlado; ou *S, S ou Sp, se o fosforotioato for quiralmemente controlado e ter uma configuração Sp, ou *R, R ou Rp, se o fosforotioato for quiralmemente controlado e ter uma configuração Rp) conforme indicado no $\text{-CH}_2\text{-}$ sítio de conexão. Se nenhum Mod estiver presente, L001 é conectado a -H através de -NH- ;

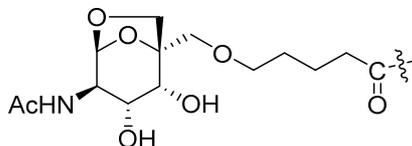
L004: ligante que tem a estrutura de $\text{-NH(CH}_2\text{)}_4\text{CH(CH}_2\text{OH)CH}_2\text{-}$, em que -NH- é conectado ao Mod (através de -C(O)-) ou -H , e o sítio de conexão $\text{-CH}_2\text{-}$ é conectado a uma cadeia oligonucleotídica (por exemplo, na extremidade 3') através de uma ligação, por exemplo, fosfodiéster (-O-P(O)(OH)-O- , que pode existir como uma forma de sal, e pode ser indicado como O ou PO), fosforotioato (-O-P(O)(SH)-O- , que pode existir como uma

forma de sal, e pode ser indicado como * se o fosforotioato não for quiralmemente controlado; ou *S, S, ou Sp, se o fosforotioato for quiralmemente controlado e ter uma configuração Sp, ou *R, R, ou Rp, se o fosforotioato for quiralmemente controlado e ter uma configuração Rp), ou fosforoditioato (-O-P(S)(SH)-O-, que pode existir como uma forma de sal, e pode ser indicado como PS2 ou : ou D) ligação. Por exemplo, um asterisco imediatamente antes de um L004 (por exemplo, *L004) indica que a ligação é uma ligação fosforotioato, e a ausência de um asterisco imediatamente antes de L004 indica que a ligação é uma ligação fosfodiéster. Por exemplo, em um oligonucleotídeo que termina em ...mAL004, o ligante L004 é conectado (através do sítio -CH₂-) através de uma ligação de fosfodiéster à posição 3' do açúcar de terminal 3' (que é 2'-OMe modificado e conectado à nucleobase A), e o ligante L004 é conectado através de -NH- ao -H. De maneira similar, em um ou mais oligonucleotídeos, o ligante L004 é conectado (através do sítio -CH₂-) através da ligação de fosfodiéster à posição 3' do açúcar de terminal 3', e o L004 é conectado através do -NH-, por exemplo, ao Mod012, Mod085, Mod086, etc.;

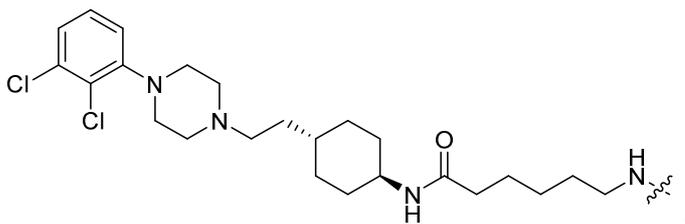
Mod012 (em que -C(O)- se conecta ao -NH- de um ligante, tal como L001 ou L004):



Mod039 (em que -C(O)- se conecta ao -NH- de um ligante, tal como L001 ou L004):



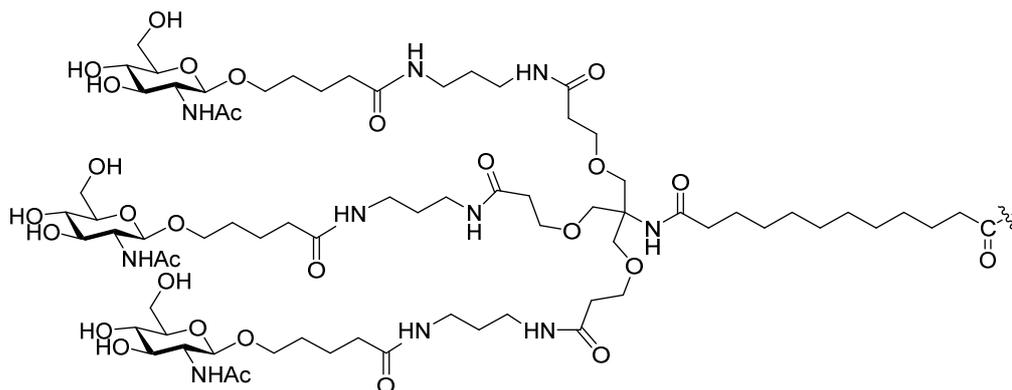
Mod062 (em que -NH- se conecta ao -C(O)- de um ligante, tal como L008):



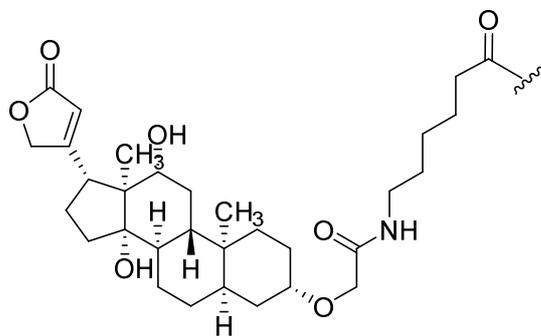
L008: ligante que tem a estrutura de $-C(O)-(CH_2)_9-$, em que $-C(O)-$ é conectado ao Mod (através de $-NH-$) ou $-OH$ (se nenhum Mod for indicado), e o sítio de conexão $-CH_2-$ é conectado a uma cadeia oligonucleotídica (por exemplo, na extremidade 5') através de uma ligação, por exemplo, fosfodiéster ($-O-P(O)(OH)-O-$, que pode existir como uma forma de sal, e pode ser indicado como O ou PO), fosforotioato ($-O-P(O)(SH)-O-$, que pode existir como uma forma de sal, e pode ser indicado como * se o fosforotioato não for quiralmente controlado; ou *S, S, ou Sp, se o fosforotioato for quiralmente controlado e ter uma configuração Sp, ou *R, R, ou Rp, se o fosforotioato for quiralmente controlado e ter uma configuração Rp), ou fosforoditioato ($-O-P(S)(SH)-O-$, que pode existir como uma forma de sal, e pode ser indicado como PS2 ou : ou D) ligação. Por exemplo, em WV-11571, L008 é conectado ao $-OH$ através de $-C(O)-$, e à extremidade 5' de uma cadeia oligonucleotídica através de uma ligação de fosfato (indicada como "O" em "Estereoquímica/Ligação"); em WV-11569, L008 é conectado ao Mod062 através de $-C(O)-$, e à extremidade 5' de uma

cadeia oligonucleotídica através de uma ligação de fosfato (indicada como "O" em "Estereoquímica/Ligação");

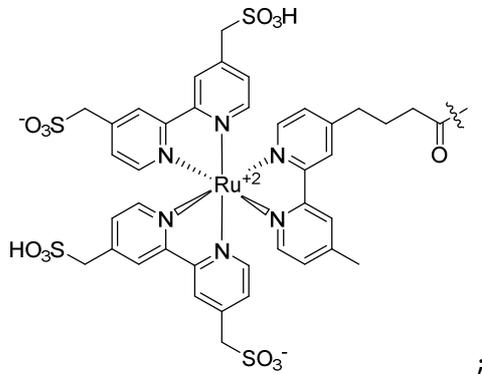
Mod001 (em que -C(O)- se conecta ao -NH- de um ligante, tal como L001):



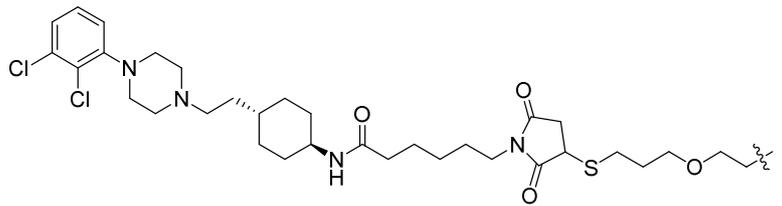
Mod085 (em que -C(O)- se conecta ao -NH- de um ligante, tal como L001 ou L004):



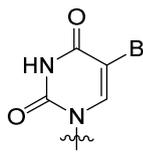
Mod086 (em que -C(O)- se conecta ao -NH- de um ligante, tal como L001 ou L004):

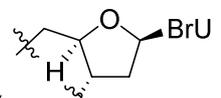


Mod094 (em WV-11570, ligado à extremidade 3' da cadeia oligonucleotídica (carbono 3' do açúcar de extremidade 3') através de um grupo fosfato (que não é mostrado abaixo e que pode existir como uma forma de sal; e que é indicado como "O" em "Estereoquímica/Ligação" (...XXXXO))):

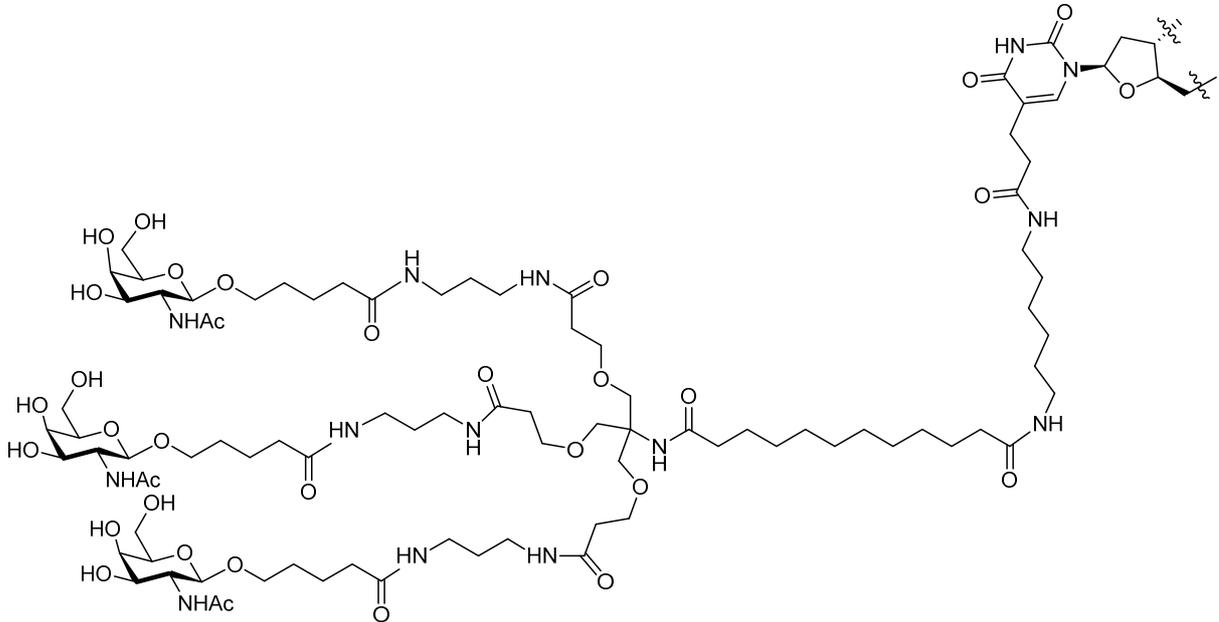


BrdU: uma unidade de nucleosídeo em que a nucleobase é

BrU () e em que o açúcar é 2-desoxirribose (conforme

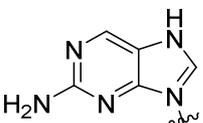
amplamente encontrado no DNA natural; 2'-desóxi (d)) ();

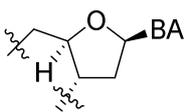
tgal mc6T: timidina modificada que compreende uma timina modificada e que tem a estrutura de:



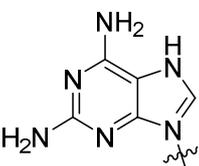
;

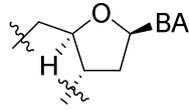
d2AP: uma unidade de nucleosídeo em que a nucleobase é

2-amino purina ( , 2AP) e em que o açúcar é 2-desoxirribose (conforme amplamente encontrado no DNA natural;

2'-desóxi (d)) ( , BA = 2AP);

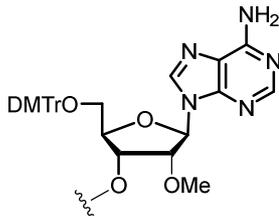
dDAP: uma unidade de nucleosídeo em que a nucleobase é

2,6-diamino purina ( , DAP) e em que o açúcar é 2-desoxirribose (conforme amplamente encontrado no DNA natural;



2'-desóxi (d)) (, BA = DAP);

dmtr: DMTR, 4,4'-dimetoxitritila, ligada ao 5' -O- de um açúcar a menos que seja indicado de outra forma. Por exemplo,



em dmtrmA:

Elementos estruturais adicionais de oligonucleotídeos de HTT são descritos, por exemplo, nos documentos nº: WO 2018/022473, WO 2018/098264, WO 2018/223056, WO 2018/223073, WO 2018/223081, WO 2018/237194, WO 2019/032607, WO 2019/055951, e/ou WO 2019/075357, cujos elementos estruturais dos oligonucleotídeos estão incorporados aqui a título de referência.

Comprimentos

[213] Conforme verificado por aqueles versados na técnica, oligonucleotídeos podem ser de vários comprimentos para fornecer as propriedades e/ou atividades desejadas para vários usos. Diversas tecnologias para avaliar, selecionar e/ou otimizar comprimento de oligonucleotídeo estão disponíveis na técnica e podem ser utilizadas de acordo com a presente revelação. Conforme demonstrado no presente documento, em diversas modalidades, oligonucleotídeos fornecidos são de comprimentos adequados para hibridizar com seus alvos e reduzir níveis de seus alvos e/ou um produto codificado dos mesmos. Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo é longo o suficiente para reconhecer um ácido

nucleico de HTT-alvo (por exemplo, um mRNA de HTT). Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo é suficientemente longo para distinguir entre um ácido nucleico de HTT-alvo e outros ácidos nucleicos (por exemplo, um ácido nucleico que tem uma sequência de base que não é HTT) para reduzir efeitos fora do alvo. Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo, por exemplo, um oligonucleotídeo de HTT, é suficientemente curto para reduzir complexidade de fabricação ou produção e para reduzir custo dos produtos.

[214] Em algumas modalidades, a sequência de base de um oligonucleotídeo tem cerca de 10-500 nucleobases de comprimento. Em algumas modalidades, uma sequência de base tem cerca de 10-500 nucleobases de comprimento. Em algumas modalidades, uma sequência de base tem cerca de 10-50 nucleobases de comprimento. Em algumas modalidades, uma sequência de base tem cerca de 15-50 nucleobases de comprimento. Em algumas modalidades, uma sequência de base tem de cerca de 15 a cerca de 30 nucleobases de comprimento. Em algumas modalidades, uma sequência de base tem de cerca de 10 a cerca de 25 nucleobases de comprimento. Em algumas modalidades, uma sequência de base tem de cerca de 15 a cerca de 22 nucleobases de comprimento. Em algumas modalidades, uma sequência de base tem cerca de 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, ou 25 nucleobases de comprimento.

[215] Em algumas modalidades, cada nucleobase compreende independentemente um anel monocíclico, bicíclico ou policíclico opcionalmente substituído, em que pelo menos um átomo de anel é nitrogênio. Em algumas modalidades, cada nucleobase é

independentemente adenina, citosina, guanossina, timina, ou uracila opcionalmente substituída ou um tautômero opcionalmente substituído de adenina, citosina, guanossina, timina ou uracila.

Regiões, Asas e Núcleos de Oligonucleotídeos de HTT

[216] Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo, por exemplo, um oligonucleotídeo de HTT, compreende diversas regiões, cada uma delas compreende, independentemente, um ou mais nucleosídeos consecutivos e opcionalmente uma ou mais ligações internucleotídicas. Em algumas modalidades, uma região se difere de sua região (ou regiões) vizinha pelo fato de que contém um ou mais recursos estruturais que são diferentes daqueles recursos estruturais correspondentes de sua região (ou regiões) vizinha. Recursos estruturais exemplificativos incluem modificações de nucleobase e modelos das mesmas, modificações de açúcar e modelos das mesmas, ligações internucleotídicas e modelos das mesmas (que podem ser tipos de ligação internucleotídica (por exemplo, fosfato, fosforotioato, fosforotioato triéster, ligação internucleotídica neutra, etc.) e modelos dos mesmos, modificações de fósforo de ligação (modificações de fósforo de cadeia principal) e modelos das mesmas (por exemplo, modelo de -XLR¹, se ligações internucleotídicas tiverem a estrutura de Fórmula I), estereoquímica de centro quiral de cadeia principal (fósforo de ligação) e modelos da mesma [por exemplo, combinação de R_p e/ou S_p de ligações internucleotídicas quiralmente controladas (sequencialmente de 5' para 3'), opcionalmente com ligações internucleotídicas não quiralmente controladas e/ou ligações de fosfato naturais, se houver (por exemplo, OSOOO RSSRS

SSRS S000S na Tabela 1)]. Em algumas modalidades, uma região compreende uma modificação química (por exemplo, uma modificação de açúcar, modificação de base, ligação internucleotídica ou estereoquímica de ligação internucleotídica) não presente em sua região (ou regiões) vizinha. Em algumas modalidades, uma região carece de uma modificação química presente em sua região (ou regiões) vizinha.

[217] Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo, por exemplo, um oligonucleotídeo de HTT, compreende ou consiste em duas ou mais regiões. Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo compreende ou consiste em três ou mais regiões. Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo compreende ou consiste em duas regiões vizinhas, em que uma região é designada como uma região de asa e a outra uma região nuclear. A estrutura de tal oligonucleotídeo compreende ou consiste em uma estrutura de asa-núcleo ou núcleo-asa. Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo compreende ou consiste em três regiões vizinhas, em que uma região é flanqueada por duas regiões vizinhas. Em algumas modalidades, a região intermediária é designada como a região nuclear, e cada uma das regiões de flanqueamento, uma região de asa (uma asa 5' se conectada à extremidade 5' do núcleo, uma asa 3' se conectada à extremidade 3' do núcleo). A estrutura de tal oligonucleotídeo compreende ou consiste em uma estrutura de asa-núcleo-asa.

[218] Em algumas modalidades, uma primeira região (por exemplo, uma asa) se difere de uma segunda região (por exemplo, um núcleo) pelo fato de que a primeira região contém modificação (ou modificações) de açúcar ou modelo da mesma

ausente da segunda região. Em algumas modalidades, uma primeira (por exemplo, asa) região compreende uma modificação de açúcar ausente de uma segunda (por exemplo, núcleo) região. Em algumas modalidades, uma modificação de açúcar é uma modificação 2'. Em algumas modalidades, uma modificação 2' é 2'-OR, em que R é C₁₋₆ alifático opcionalmente substituído. Em algumas modalidades, uma modificação 2' é 2'-OR, em que R é C₁₋₆ alquila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, uma modificação 2' é 2'-MOE. Em algumas modalidades, uma modificação 2' é 2'-OMe. Em algumas modalidades, um açúcar modificado é um açúcar bicíclico, por exemplo, um açúcar de LNA. Em algumas modalidades, cada açúcar em uma região é independentemente modificado. Em algumas modalidades, cada açúcar de uma região (por exemplo, uma asa) compreende independentemente uma modificação, que pode ser igual ou diferente umas das outras. Em algumas modalidades, cada açúcar de uma região (por exemplo, uma asa) compreende a mesma modificação, por exemplo, modificação 2', conforme descrito na presente revelação. Em algumas modalidades, açúcares de uma região (por exemplo, um núcleo) não são modificados. Em algumas modalidades, cada açúcar de uma região (por exemplo, um núcleo) é um açúcar de DNA não modificado (com dois -H na posição 2'). Em algumas modalidades, a estrutura de um oligonucleotídeo fornecido compreende ou consiste em uma estrutura de asa-núcleo, núcleo-asa ou asa-núcleo-asa, em que cada asa compreende independentemente uma ou mais modificações de açúcar, e cada açúcar no núcleo é um açúcar de DNA natural (com dois -H na posição 2').

[219] Adicional ou alternativamente, uma primeira região (por exemplo, uma asa) pode conter ligação (ou ligações) internucleotídica ou modelo da mesma que se difere de outra região (por exemplo, um núcleo ou outra asa). Em algumas modalidades, uma região (por exemplo, uma asa) compreende duas ou mais ligações de fosfato naturais consecutivas. Em algumas modalidades, uma região (por exemplo, um núcleo) não compreende nenhuma ligação de fosfato natural consecutiva. Em algumas modalidades, a estrutura de um oligonucleotídeo fornecido compreende ou consiste em uma estrutura de asa-núcleo, núcleo-asa ou asa-núcleo-asa, em que pelo menos uma asa compreende independentemente duas ou mais ligações de fosfato naturais consecutivas, e o núcleo não compreende nenhuma ligação de fosfato natural consecutiva. Em algumas modalidades, em uma estrutura de asa-núcleo-asa, cada asa compreende independentemente duas ou mais ligações internucleotídicas consecutivas. A menos que seja observado de outra forma, para os fins de estereoquímica de estruturas de asa-núcleo-asa, ligações internucleotídicas que conectam um núcleo a uma asa são incluídas no núcleo (por exemplo, consultar acima).

[220] Em algumas modalidades, uma região é uma asa 5', uma asa 3' ou um núcleo. Em algumas modalidades, a asa 5' é para a extremidade 5' do oligonucleotídeo, a asa 3' é para a extremidade 3' do oligonucleotídeo e o núcleo está entre a asa 5' e a asa 3', e o oligonucleotídeo compreende ou consiste em uma estrutura ou formato de asa-núcleo-asa. Em algumas modalidades, um núcleo compreende uma extensão de açúcares de DNA natural contíguos (2'-desoxirribose). Em algumas

modalidades, um núcleo compreende uma extensão de pelo menos 5 açúcares de DNA natural contíguos (2'-desoxirribose). Em algumas modalidades, um núcleo compreende uma extensão de pelo menos 10 açúcares de DNA natural contíguos (2'-desoxirribose). Em algumas modalidades, um núcleo é citado como um vão. Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo que compreende ou consiste em uma estrutura de asa-núcleo-asa é descrita como um gapmer. Em algumas modalidades, a estrutura de um oligonucleotídeo fornecido compreende ou consiste em uma estrutura de asa-núcleo. Em algumas modalidades, a estrutura de um oligonucleotídeo fornecido compreende ou consiste em uma estrutura de núcleo-asa. Exemplos sem limitação de oligonucleotídeos que têm uma estrutura de núcleo-asa incluem WV-2023 e WV-2025. Em algumas modalidades, a estrutura de um oligonucleotídeo compreende ou consiste em uma cadeia oligonucleotídica que compreende ou consiste em asa-núcleo-asa, asa-núcleo, ou asa-núcleo, em que a cadeia oligonucleotídica é conjugada com uma porção química adicional opcionalmente através de um ligante, conforme descrito na presente revelação. Em algumas modalidades, a presente revelação fornece oligonucleotídeos que alvejam HTT e têm uma estrutura que compreende uma ou duas asas e um núcleo, e compreendem ou consistem em uma estrutura de asa-núcleo-asa, núcleo-asa ou asa-núcleo.

[221] Ribonuclease H (RNase H, por exemplo, RNase H1, RNase H2, etc.) reconhece relatadamente uma estrutura que compreende um híbrido de RNA e DNA (por exemplo, um heteroduplex), e cliva o RNA. Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo que compreende uma extensão de açúcares de DNA

natural contíguos (2'-desoxirribose, por exemplo, em uma região nuclear) tem capacidade para anelar em um RNA, tal como um mRNA para formar um heteroduplex; e essa estrutura de heteroduplex tem capacidade para ser reconhecida por RNase H e o RNA clivado por RNase H. Em algumas modalidades, um núcleo de um oligonucleotídeo fornecido compreende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou mais açúcares de DNA natural contíguos, e o núcleo tem capacidade para anelar especificamente em uma transcrição-alvo [por exemplo, uma transcrição de HTT (por exemplo, pré-mRNA, mRNA maduro, etc.)]; e a estrutura formada tem capacidade para ser reconhecida por RNase H e a transcrição clivada por RNase H. Em algumas modalidades, um núcleo de um oligonucleotídeo fornecido compreende 5 ou mais açúcares de DNA contíguos.

[222] Regiões, por exemplo, asas, núcleos, etc., podem ser de vários comprimentos adequados. Em algumas modalidades, uma região (por exemplo, uma asa, um núcleo, etc.) contém 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 ou mais nucleobases. Conforme descrito na presente revelação, em algumas modalidades, cada nucleobase compreende independentemente um anel monocíclico, bicíclico ou policíclico opcionalmente substituído, esse anel tem pelo menos um átomo de anel nitrogênio; em algumas modalidades, cada nucleobase é independentemente A, T, C, G ou U opcionalmente substituída, ou um tautômero substituído de A, T, C, G ou U. Em algumas modalidades, o número é 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, ou 10 para uma asa. Em algumas modalidades, cada asa de uma estrutura de asa-núcleo-asa tem, independentemente, um comprimento conforme descrito na presente revelação. Em algumas

modalidades, as duas asas são do mesmo comprimento. Em algumas modalidades, as duas asas são de comprimento diferente. Em algumas modalidades, o número é 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 ou mais para um núcleo.

[223] Em algumas modalidades, uma asa compreende uma ou mais modificações de açúcar. Em algumas modalidades, as duas asas de uma estrutura de asa-núcleo-asa compreendem diferentes modificações de açúcar (e o oligonucleotídeo tem ou compreende um formato "assimétrico"). Em algumas modalidades, modificações de açúcar fornecem propriedades de estabilidade e/ou anelamento melhoradas em comparação com a ausência de modificações de açúcar.

[224] Em algumas modalidades, certas modificações de açúcar, por exemplo, 2'-MOE, fornecem mais estabilidade sob certas condições diferentes de outras modificações de açúcar, por exemplo, 2'-OMe. Em algumas modalidades, uma asa compreende modificações de 2'-MOE. Em algumas modalidades, cada unidade de nucleosídeo de uma asa que compreende uma base de pirimidina (por exemplo, C, U, T, etc.) compreende uma modificação de 2'-MOE. Em algumas modalidades, cada unidade de açúcar de uma asa compreende uma modificação de 2'-MOE. Em algumas modalidades, cada unidade de nucleosídeo de uma asa que compreende uma base de purina (por exemplo, A, G, etc.) não compreende nenhuma modificação de 2'-MOE (por exemplo, cada uma dessas unidades de nucleosídeo compreende 2'-OMe, ou nenhuma modificação 2', etc.). Em algumas modalidades, tal unidade de nucleosídeo de uma asa que compreende uma base de purina compreende uma modificação de 2'-OMe. Em algumas modalidades, cada ligação internucleotídica na posição

3' de uma unidade de açúcar que compreende uma modificação de 2'-MOE é uma ligação de fosfato natural.

[225] Em algumas modalidades, uma asa não compreende modificações de 2'-MOE. Em algumas modalidades, uma asa compreende modificações de 2'-OMe. Em algumas modalidades, cada unidade de nucleosídeo de uma asa compreende, independentemente, uma modificação de 2'-OMe.

[226] Em algumas modalidades, a estrutura de um oligonucleotídeo, por exemplo, um oligonucleotídeo de HTT, compreende uma estrutura de asa-núcleo-asa, em que uma asa compreende uma modificação de açúcar 2'-OMe e a outra asa compreende um açúcar bicíclico; em que uma asa compreende 2'-OMe e a outra asa compreende um açúcar bicíclico, e a maioria dos açúcares no núcleo são açúcares de DNA natural (sem substituição na posição 2'); em que a maioria dos açúcares em uma asa compreendem 2'-OMe e a maioria dos açúcares na outra asa são, independentemente, açúcares bicíclicos; em que a maioria dos açúcares em uma asa compreendem 2'-OMe e a maioria dos açúcares na outra asa são, independentemente, açúcares bicíclicos, e a maioria dos açúcares no núcleo são açúcares de DNA natural; em que a maioria dos açúcares em uma asa compreendem 2'-OMe e, na outra asa, pelo menos um açúcar é um açúcar bicíclico e pelo menos um açúcar compreende 2'-OMe; em que a maioria dos açúcares em uma asa compreendem 2'-OMe e, na outra asa, pelo menos um açúcar é um açúcar bicíclico e pelo menos um açúcar compreende 2'-OMe, e a maioria dos açúcares no núcleo são açúcares de DNA natural; em que a maioria dos açúcares em uma asa são açúcares bicíclicos e, na outra asa, pelo menos um açúcar é um açúcar

bicíclico e pelo menos um açúcar compreende 2'-OMe; em que a maioria dos açúcares em uma asa são, independentemente, açúcares bicíclicos e, na outra asa, pelo menos um açúcar é um açúcar bicíclico e pelo menos um açúcar compreende 2'-OMe, e a maioria dos açúcares no núcleo são açúcares de DNA natural; em que cada açúcar em uma asa compreende 2'-OMe e cada açúcar na outra asa é, independentemente, um açúcar bicíclico; em que cada açúcar em uma asa compreende 2'-OMe e cada açúcar na outra asa é, independentemente, um açúcar bicíclico, e a maioria dos açúcares no núcleo são açúcares de DNA natural; em que cada açúcar em uma asa é, independentemente, um açúcar bicíclico, cada açúcar na outra asa compreende 2'-OMe, e cada açúcar no núcleo é um açúcar de DNA natural; em que uma asa compreende um açúcar bicíclico e a outra asa compreende 2'-MOE; em que uma asa compreende um açúcar bicíclico e a outra asa compreende 2'-MOE, e a maioria dos açúcares no núcleo são açúcares de DNA natural; em que a maioria dos açúcares em uma asa são, independentemente, açúcares bicíclicos e a maioria dos açúcares na outra asa compreendem 2'-MOE; em que a maioria dos açúcares em uma asa compreendem, independentemente, açúcares bicíclicos e a maioria dos açúcares na outra asa compreendem 2'-MOE, e a maioria dos açúcares no núcleo são açúcares de DNA natural; em que a maioria dos açúcares em uma asa são, independentemente, açúcares bicíclicos e, na outra asa, pelo menos um açúcar compreende 2'-MOE e pelo menos um açúcar é um açúcar bicíclico; em que a maioria dos açúcares em uma asa são, independentemente, açúcares bicíclicos e, na outra asa, pelo menos um açúcar compreende 2'-MOE e pelo menos um açúcar é um açúcar bicíclico, e a maioria dos açúcares no

núcleo são açúcares de DNA natural; em que a maioria dos açúcares em uma asa compreendem 2'-MOE e, na outra asa, pelo menos um açúcar compreende 2'-MOE e pelo menos um açúcar é um açúcar bicíclico; em que a maioria dos açúcares em uma asa compreendem 2'-MOE e, na outra asa, pelo menos um açúcar compreende 2'-MOE e pelo menos um açúcar é um açúcar bicíclico, e a maioria dos açúcares no núcleo são açúcares de DNA natural; em que cada açúcar em uma asa é, independentemente, um açúcar bicíclico e cada açúcar na outra asa compreende, independentemente, 2'-MOE; e/ou em que cada açúcar em uma asa é, independentemente, um açúcar bicíclico e cada açúcar na outra asa do oligonucleotídeo compreende 2'-MOE, e a maioria dos açúcares no núcleo são açúcares de DNA natural.

[227] Em algumas modalidades, a estrutura de um oligonucleotídeo, por exemplo, um oligonucleotídeo de HTT, compreende uma estrutura de asa-núcleo-asa, em que cada açúcar em uma asa compreende 2'-MOE, cada açúcar na outra asa é, independentemente, um açúcar bicíclico e cada açúcar no núcleo é um açúcar de DNA natural.

[228] Em algumas modalidades, um açúcar bicíclico é um LNA, um cEt ou um açúcar de BNA.

[229] Em algumas modalidades, a estrutura de um oligonucleotídeo, por exemplo, um oligonucleotídeo de HTT, compreende uma estrutura de asa-núcleo-asa, em que uma asa compreende 2'-OMe e a outra asa compreende 2'-F. Em algumas modalidades, a estrutura de um oligonucleotídeo, por exemplo, um oligonucleotídeo de HTT, compreende uma estrutura de asa-núcleo-asa, em que uma asa compreende 2'-OMe e a outra asa compreende

2'-F, e a maioria dos açúcares no núcleo são açúcares de DNA natural.

[230] Em algumas modalidades, a estrutura de um oligonucleotídeo, por exemplo, um oligonucleotídeo de HTT, compreende uma estrutura de asa-núcleo-asa, em que a maioria dos açúcares em uma asa compreendem 2'-OMe e a maioria dos açúcares na outra asa compreendem 2'-F. Em algumas modalidades, a estrutura de um oligonucleotídeo, por exemplo, um oligonucleotídeo de HTT, compreende uma estrutura de asa-núcleo-asa, em que a maioria dos açúcares em uma asa compreendem 2'-OMe e a maioria dos açúcares na outra asa compreendem 2'-F, e a maioria dos açúcares no núcleo são açúcares de DNA natural.

[231] Em algumas modalidades, a estrutura de um oligonucleotídeo, por exemplo, um oligonucleotídeo de HTT, compreende uma estrutura de asa-núcleo-asa, em que a maioria dos açúcares em uma asa compreendem 2'-OMe e, na outra asa, pelo menos um açúcar compreende 2'-F e pelo menos um açúcar compreende 2'-OMe. Em algumas modalidades, a estrutura de um oligonucleotídeo, por exemplo, um oligonucleotídeo de HTT, compreende uma estrutura de asa-núcleo-asa, em que a maioria dos açúcares em uma asa compreendem 2'-OMe e, na outra asa, pelo menos um açúcar é 2'-F e pelo menos um açúcar compreende 2'-OMe, e a maioria dos açúcares no núcleo são açúcares de DNA.

[232] Em algumas modalidades, a estrutura de um oligonucleotídeo, por exemplo, um oligonucleotídeo de HTT, compreende uma estrutura de asa-núcleo-asa, em que a maioria dos açúcares em uma asa compreendem 2'-F e, na outra asa, pelo menos dois açúcares compreendem 2'-F e pelo menos dois açúcares

compreendem 2'-OMe. Em algumas modalidades, a estrutura de um oligonucleotídeo, por exemplo, um oligonucleotídeo de HTT, compreende uma estrutura de asa-núcleo-asa, em que a maioria dos açúcares em uma asa compreendem 2'-F e, na outra asa, pelo menos dois açúcares compreendem 2'-F e pelo menos dois açúcares compreendem 2'-OMe, e a maioria dos açúcares no núcleo são açúcares de DNA natural.

[233] Em algumas modalidades, a estrutura de um oligonucleotídeo, por exemplo, um oligonucleotídeo de HTT, compreende uma estrutura de asa-núcleo-asa, em que cada açúcar em uma asa do oligonucleotídeo compreende 2'-OMe e cada açúcar na outra asa do oligonucleotídeo fornecido compreende 2'-F. Em algumas modalidades, a estrutura de um oligonucleotídeo, por exemplo, um oligonucleotídeo de HTT, compreende uma estrutura de asa-núcleo-asa, em que cada açúcar em uma asa do oligonucleotídeo compreende 2'-OMe e cada açúcar na outra asa do oligonucleotídeo compreende 2'-F, e a maioria dos açúcares no núcleo são açúcares de DNA natural.

[234] Em algumas modalidades, a estrutura de um oligonucleotídeo, por exemplo, um oligonucleotídeo de HTT, compreende uma estrutura de asa-núcleo-asa, em que cada açúcar em uma asa compreende 2'-F, cada açúcar na outra asa compreende 2'-OMe, e cada açúcar no núcleo é um açúcar de DNA.

[235] Em algumas modalidades, a estrutura de um oligonucleotídeo, por exemplo, um oligonucleotídeo de HTT, compreende uma estrutura de asa-núcleo-asa, em que uma asa compreende 2'-F e a outra asa compreende 2'-MOE. Em algumas modalidades, a estrutura de um oligonucleotídeo, por exemplo, um

oligonucleotídeo de HTT, compreende uma estrutura de asa-núcleo-asa, em que uma asa compreende 2'-F e a outra asa compreende 2'-MOE, e a maioria dos açúcares no núcleo compreendem 2'-desóxi.

[236] Em algumas modalidades, a estrutura de um oligonucleotídeo, por exemplo, um oligonucleotídeo de HTT, compreende uma estrutura de asa-núcleo-asa, em que a maioria dos açúcares em uma asa compreendem 2'-F e a maioria dos açúcares na outra asa compreendem 2'-MOE. Em algumas modalidades, a estrutura de um oligonucleotídeo, por exemplo, um oligonucleotídeo de HTT, compreende uma estrutura de asa-núcleo-asa, em que a maioria dos açúcares em uma asa compreendem 2'-F e a maioria dos açúcares na outra asa compreendem 2'-MOE, e a maioria dos açúcares no núcleo são açúcares de DNA natural.

[237] Em algumas modalidades, a estrutura de um oligonucleotídeo, por exemplo, um oligonucleotídeo de HTT, compreende uma estrutura de asa-núcleo-asa, em que a maioria dos açúcares em uma asa compreendem 2'-F e, na outra asa, pelo menos um açúcar compreende 2'-MOE e pelo menos um açúcar compreende 2'-F. Em algumas modalidades, a estrutura de um oligonucleotídeo, por exemplo, um oligonucleotídeo de HTT, compreende uma estrutura de asa-núcleo-asa, em que a maioria dos açúcares em uma asa compreendem 2'-F e, na outra asa, pelo menos um açúcar compreende 2'-MOE e pelo menos um açúcar compreende 2'-F, e a maioria dos açúcares no núcleo são açúcares de DNA natural.

[238] Em algumas modalidades, a estrutura de um oligonucleotídeo, por exemplo, um oligonucleotídeo de HTT, compreende uma estrutura de asa-núcleo-asa, em que a maioria dos açúcares em uma asa compreendem 2'-MOE e, na outra asa, pelo

menos um açúcar compreende 2'-MOE e pelo menos um açúcar compreende 2'-F. Em algumas modalidades, a estrutura de um oligonucleotídeo, por exemplo, um oligonucleotídeo de HTT, compreende uma estrutura de asa-núcleo-asa, em que a maioria dos açúcares em uma asa compreendem 2'-MOE e, na outra asa, pelo menos um açúcar compreende 2'-MOE e pelo menos um açúcar compreende 2'-F, e a maioria dos açúcares no núcleo são açúcares de DNA natural.

[239] Em algumas modalidades, a estrutura de um oligonucleotídeo, por exemplo, um oligonucleotídeo de HTT, compreende uma estrutura de asa-núcleo-asa, em que cada açúcar em uma asa do oligonucleotídeo compreende 2'-MOE, cada açúcar na outra asa compreende 2'-F, e cada açúcar no núcleo são açúcares de DNA natural.

[240] Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo, por exemplo, um oligonucleotídeo de HTT, tem uma estrutura de asa-núcleo-asa. Em algumas modalidades, um núcleo compreende 1 ou mais açúcares de DNA natural. Em algumas modalidades, um núcleo compreende 5 ou mais açúcares de DNA natural consecutivos. Em algumas modalidades, o núcleo compreende 5-10, 5-15, 5-20, 5-25, 5-30, ou 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 ou mais açúcares de DNA natural que são opcionalmente consecutivos. Em algumas modalidades, o núcleo compreende 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 ou mais açúcares de DNA natural consecutivos. Em algumas modalidades, núcleo compreende 10 ou mais açúcares de DNA natural consecutivos. Em algumas modalidades, o núcleo tem capacidade para hibridizar em um mRNA-alvo, que forma uma

estrutura duplex reconhecível por RNaseH, de modo que RNaseH tenha capacidade para clivar o mRNA.

[241] Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo, por exemplo, um oligonucleotídeo de HTT, tem uma estrutura de asa-núcleo-asa e tem um formato assimétrico.

[242] Em algumas modalidades, em um oligonucleotídeo que tem um formato assimétrico, uma asa se difere de outra nas modificações de açúcar ou modelo das mesmas, ou nas ligações internucleotídicas de cadeia principal ou modelo das mesmas, ou nos centros quirais de cadeia principal ou modelo dos mesmos. Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo, por exemplo, um oligonucleotídeo de HTT, tem um formato assimétrico em que uma asa compreende uma modificação de açúcar diferente da outra asa. Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo, por exemplo, um oligonucleotídeo de HTT, tem um formato assimétrico em que uma asa compreende um modelo diferente de modificações de açúcar da outra asa.

[243] Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT (ou uma asa, núcleo, bloco ou qualquer porção do mesmo) pode compreender qualquer modificação, qualquer modelo de modificações, qualquer ligação internucleotídica, qualquer modelo de ligações internucleotídicas, qualquer modelo de centros quirais, ou qualquer formato (que inclui, porém, sem limitação um formato assimétrico) descrito em qualquer um dos documentos n°: WO2017015555; WO2017192664; W00201200366; WO2011/034072; WO2014/010718; WO2015/108046; WO2015/108047; WO2015/108048; WO 2011/005761; WO 2011/108682; WO 2012/039448; WO 2018/067973; WO2005/028494; WO2005/092909; WO2010/064146; WO2012/073857;

WO2013/012758; WO2014/010250; WO2014/012081; WO2015/107425; WO2017/015555; WO2017/015575; WO2017/062862; WO2017/160741; WO2017/192664; WO2017/192679; WO2017/210647; WO2018/022473; ou WO2018/098264, dos quais cada modificação, qualquer modelo de modificações, qualquer ligação internucleotídica, qualquer modelo de ligações internucleotídicas, ou qualquer formato (que inclui, porém, sem limitação um formato assimétrico) descrito nos mesmos é incorporado a título de referência.

[244] Em algumas modalidades, a estrutura de um oligonucleotídeo, por exemplo, um oligonucleotídeo de HTT, compreende ou consiste em um formato assimétrico. Em algumas modalidades, a estrutura de um oligonucleotídeo, por exemplo, um oligonucleotídeo de HTT, compreende ou consiste em um formato simétrico.

[245] Em algumas modalidades, a estrutura de um oligonucleotídeo, por exemplo, um oligonucleotídeo de HTT, é ou compreende um formato assimétrico, em que a estrutura do oligonucleotídeo é uma estrutura de asa-núcleo-asa, em que o formato da primeira asa é diferente daquela da segunda asa. Em algumas modalidades, a estrutura de um oligonucleotídeo, por exemplo, um oligonucleotídeo de HTT, é ou compreende um formato assimétrico, em que a estrutura do oligonucleotídeo é uma estrutura de asa-núcleo-asa, em que a primeira e a segunda asas se diferem em modificação de açúcar (ou combinações ou modelos da mesma) e/ou em ligações internucleotídicas (ou combinações ou modelos das mesmas). Em algumas modalidades, a estrutura de um oligonucleotídeo, por exemplo, um oligonucleotídeo de HTT, é ou compreende um formato assimétrico, em que a estrutura do

oligonucleotídeo é uma estrutura de asa-núcleo-asa, em que a primeira e a segunda asas se diferem em modificação de açúcar (ou combinações ou modelos da mesma).

[246] Em algumas modalidades, uma região nuclear compreende uma sequência complementar a um alelo de uma posição de diferenciação, por exemplo, uma localização de SNP. Em algumas modalidades, uma região nuclear compreende uma sequência complementar a um alelo de um SNP (por exemplo, que está na mesma fita/cromossomo que uma sequência associada à doença ou causadora da mesma (por exemplo, repetições de CAG expandidas em um gene HTT)) porém, não é complementar a outros alelos de um SNP (por exemplo, que está na mesma fita/cromossomo que uma sequência menos associada ou não associada à doença ou causadora da mesma (por exemplo, repetições de CAG normais ou mais curtas em um gene HTT)). Em algumas modalidades, para SNP tal sequência é uma nucleobase. Em algumas modalidades, uma região nuclear compreende uma nucleobase complementar a um alelo de um SNP que está na mesma fita/cromossomo que repetições de CAG expandidas em um gene HTT. Entre outras coisas, a presente revelação demonstra que propriedades e/ou atividades de oligonucleotídeos podem ser moduladas através do posicionamento de tal nucleobase. Em algumas modalidades, uma posição de uma tal nucleobase é a posição 4, 5, 6, 7 ou 8 contando-se a partir da extremidade 5' de uma região nuclear (em que o primeiro nucleosídeo da região nuclear a partir da extremidade 5' é a posição 1). Em algumas modalidades, uma posição é a posição 4 a partir da extremidade 5' de uma região nuclear. Em algumas modalidades, uma posição é a posição 5 a partir da extremidade 5' de uma região nuclear. Em algumas

modalidades, uma posição é a posição 6 a partir da extremidade 5' de uma região nuclear. Em algumas modalidades, uma posição é a posição 7 a partir da extremidade 5' de uma região nuclear. Em algumas modalidades, uma posição é a posição 8 a partir da extremidade 5' de uma região nuclear. Em algumas modalidades, uma posição de uma tal nucleobase é a posição 7, 8, 9, 10, 11 ou 12 contando-se a partir da extremidade 5' de um oligonucleotídeo (em que o primeiro nucleosídeo do oligonucleotídeo a partir da extremidade 5' é a posição 1). Em algumas modalidades, uma posição é a posição 7 a partir da extremidade 5' de um oligonucleotídeo. Em algumas modalidades, uma posição é a posição 8 a partir da extremidade 5' de um oligonucleotídeo. Em algumas modalidades, uma posição é a posição 9 a partir da extremidade 5' de um oligonucleotídeo. Em algumas modalidades, uma posição é a posição 10 a partir da extremidade 5' de um oligonucleotídeo. Em algumas modalidades, uma posição é a posição 11 a partir da extremidade 5' de um oligonucleotídeo. Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo compreende uma asa de extremidade 5' que compreende 5 e não mais que 5 nucleosídeos. Em algumas modalidades, cada açúcar de asa é modificado em 2'. Em algumas modalidades, cada açúcar de asa é modificado em 2'-OMe. Em algumas modalidades, cada açúcar nuclear não compreende, independentemente, nenhuma modificação de 2'-OR, em que R é conforme descrito na presente revelação. Em algumas modalidades, cada açúcar nuclear é, independentemente, um açúcar de DNA não modificado.

[247] Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo, por exemplo, um oligonucleotídeo de HTT, pode compreender

qualquer primeira asa, núcleo e/ou segunda asa, conforme descrito no presente documento ou conhecido na técnica.

[248] Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo que tem uma sequência de base que é, compreende ou compreende uma extensão de uma sequência de oligonucleotídeo de HTT revelada no presente documento, pode compreender uma primeira asa, núcleo e/ou segunda asa, conforme descrito no presente documento ou conhecido na técnica.

Agentes de RNAi

[249] Oligonucleotídeos da presente revelação podem realizar uma ou mais funções através de vários mecanismos e/ou caminhos biológicos. Em algumas modalidades, a presente revelação fornece oligonucleotídeo que pode reduzir níveis, expressão e/ou atividades de genes ou produtos dos mesmos, de maneira parcial, principal ou completa através de interferência de RNA. Conforme verificado por aqueles versados na técnica, tais oligonucleotídeos podem ser de fita simples ou dupla. Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de fita simples ou dupla tem capacidade para diminuir o nível, expressão e/ou atividade de um gene-alvo (por exemplo, HTT) ou um produto de gene do mesmo, através de um mecanismo que envolve interferência de RNA.

[250] Em algumas modalidades, a presente revelação pertence a um oligonucleotídeo, por exemplo, um oligonucleotídeo de HTT, que tem uma sequência de base que compreende, é ou compreende uma extensão de 15 bases contíguas ou mais (com, opcionalmente, 1-3 disparidades) da sequência de base de um oligonucleotídeo na Tabela 1, em que o oligonucleotídeo tem capacidade para mediar a interferência de RNA.

[251] Em algumas modalidades, a presente revelação pertence a um oligonucleotídeo de HTT, que tem uma sequência de base que compreende, é ou compreende uma extensão de 15 bases contíguas ou mais (com, opcionalmente, 1-3 disparidades) da sequência de base de um oligonucleotídeo na Tabela 1, em que o oligonucleotídeo de HTT tem capacidade para mediar interferência de RNA de fita simples.

[252] Em algumas modalidades, a presente revelação pertence a um oligonucleotídeo de HTT, que tem uma sequência de base que compreende, é ou compreende uma extensão de 15 bases contíguas ou mais (com, opcionalmente, 1-3 disparidades) da sequência de base de um oligonucleotídeo na Tabela 1, em que o oligonucleotídeo de HTT tem capacidade para mediar interferência de RNA de fita simples.

[253] Em algumas modalidades, um agente de RNAi é um agente (por exemplo, um ácido nucleico, que inclui, porém, sem limitação um ácido nucleico de fita simples ou dupla) que tem capacidade para mediar interferência de RNA. Em algumas modalidades, a presente revelação fornece agente de RNAi que alveja HTT.

[254] Em algumas modalidades, a presente revelação pertence a um agente de RNAi de fita simples cuja sequência de base é ou compreende uma sequência que é ou é complementar a uma extensão de 15-30 (por exemplo, pelo menos 15, 16, 17, 18, 19, 20 ou 21) bases contíguas de HTT ou transcrições das mesmas. Em algumas modalidades, a presente revelação pertence a um agente de RNAi de fita simples que tem uma sequência de base que é ou compreende ou compreende uma extensão de pelo menos 15 bases

contíguas de qualquer oligonucleotídeo de HTT na Tabela 1. Em algumas modalidades, uma tal extensão de bases contíguas é característica de HTT e não é idêntica ou complementar a nenhuma outra sequência em um genoma ou transcritoma.

[255] Em algumas modalidades, a presente revelação pertence a um agente de RNAi de fita dupla que compreende uma fita de sentido e uma fita antissenso, em que a sequência de base da fita antissenso é ou compreende uma sequência que é ou é complementar a uma extensão de 15-30 (por exemplo, pelo menos 15, 16, 17, 18, 19, 20 ou 21) bases contíguas de HTT ou transcrições das mesmas. Em algumas modalidades, a presente revelação pertence a um agente de RNAi de fita dupla que compreende uma fita de sentido e uma fita antissenso, em que a fita antissenso tem uma sequência de base que é ou compreende ou compreende uma extensão de pelo menos 15 bases contíguas de qualquer oligonucleotídeo de HTT na Tabela 1. Em algumas modalidades, a presente revelação pertence a um agente de RNAi de fita dupla que compreende uma fita de sentido e uma fita antissenso, em que a fita antissenso tem uma sequência de base que é ou compreende ou compreende uma extensão de pelo menos 10 bases contíguas de qualquer oligonucleotídeo de HTT na Tabela 1. Em algumas modalidades, uma tal extensão de bases contíguas é característica de HTT e não é idêntica ou complementar a nenhuma outra sequência em um genoma ou transcritoma.

[256] Em algumas modalidades, um agente de RNAi, por exemplo, um agente de RNAi de HTT, pode ser o formato de um agente de RNAi, seja de fita dupla ou simples, descrito no presente documento ou conhecida na técnica. Vários formatos de

agentes de RNAi de fita dupla são descritos na técnica e podem ser utilizados de acordo com a presente revelação, por exemplo, em: Elbashir et al. 2001 Gen. Dev. 15: 188; Elbashir et al. 2001 Nature 411: 494; Elbashir et al. 2001 EMBO J. 20: 6877-6888; Sun et al. Nat. Biotech. 26: 1379; Chiu et al. 2003 RNA 9: 1034-1048; Kim et al. (2005) Nat Biotech 23:222-226; nos documentos nº U.S. 8084600; U.S. 9175289; U.S. 8329888; U.S. 8090542; U.S. 7507811; U.S. 8828956; U.S. 20130035368; U.S. 20050255487; U.S. 20080242851; WO 2015051366; e EP 3052464. Vários formatos de agentes de RNAi de fita simples são descritos na técnica e podem ser utilizados de acordo com a presente revelação, por exemplo, nos documentos nº: EP1520022, U.S. 8729036, U.S. 9476044, U.S. 9243246, WO 2004/007718, etc.

[257] Em algumas modalidades, a fita de um agente de RNAi de fita simples ou a fita antissenso de um agente de RNAi de fita dupla compreende, em ordem, de 5' a 3', uma região de extremidade 5', uma região de semente, uma região pós-semente e uma extremidade 3'. Em algumas modalidades, na fita, uma região de semente compreende os nucleotídeos nas posições de cerca de 2 a cerca de 7 ou cerca de 8, contando-se a partir da extremidade 5'. Em algumas modalidades, a região de extremidade 5' compreende a porção da fita 5' até a região de semente. Em algumas modalidades, a região de extremidade 3' compreende um dinucleotídeo terminal (por exemplo, TT ou UU) na extremidade 3', ou uma porção química (por exemplo, um cap de extremidade 3') que substitui funcionalmente o dinucleotídeo terminal. Caps de extremidade 3' são descritos, por exemplo, nos documentos de patente nº: U.S. 8.084.600 e WO 2015/051366. Em algumas

modalidades, a região pós-semente compreende a porção da fita entre a região de semente e a região de extremidade 3'.

[258] Em algumas modalidades, a região de extremidade 5' compreende um grupo fosfato ou um análogo do mesmo. Em algumas modalidades, conjugada, por exemplo, direta ou indiretamente com a região de extremidade 5', está uma porção química adicional, conforme descrito no presente documento. Em algumas modalidades, conjugada, por exemplo, direta ou indiretamente com a região de extremidade 5', está uma porção química adicional que é um GalNAc ou derivado do mesmo que tem capacidade para se ligar ao ASPGR.

[259] Em algumas modalidades, a região de semente é particularmente importante para reconhecer e complementar a região-alvo. Em algumas modalidades, a região de semente é menos adequada para disparidades para o alvo do que a região de extremidade 5' ou a região pós-semente.

[260] Em algumas modalidades, um agente de RNAi de fita simples, por exemplo, um reagente de RNAi de HTT de fita simples, compreende uma porção química na extremidade 5' que compreende fósforo. Em algumas modalidades, um agente de RNAi de fita simples tem um grupo que compreende fósforo em sua extremidade 5'. Em algumas modalidades, um agente de RNAi de fita simples tem um grupo fosfato ou um análogo do mesmo em sua extremidade 5'.

[261] Em algumas modalidades, ligado a um agente de RNAi de fita simples, ou a uma ou ambas as fitas de um agente de RNAi de fita dupla está um ligante de ASPGR. Em algumas

modalidades, um ligante de ASGPR é GalNAc ou um derivado do mesmo que tem capacidade para se ligar ao ASPGR.

[262] Exemplos sem limitação de oligonucleotídeos que podem ser utilizado como agentes de RNAi de fita simples incluem: WV-5153, WV-5154, WV-5155, WV-5156, WV-5157, WV-5158, WV-5159, WV-5160, WV-5161, WV-5162, WV-5163, WV-5164, WV-5165, WV-5166, WV-5167, WV-5168, WV-5169, WV-5170, WV-5171, WV-5172, WV-5173, WV-5174, WV-5175, WV-5176, WV-5177, WV-5178, WV-5179, WV-5180, WV-5181, WV-5182, WV-5183, WV-5184, WV-5185, WV-5186, WV-5187, WV-5188, WV-5189, WV-5190, WV-5191, WV-5192, WV-5193, WV-5194, WV-5195, WV-5196, WV-5197, WV-5198, WV-5199, WV-5200, WV-5201, WV-5202, WV-5203, WV-5204, WV-5205, WV-5206, WV-5207, WV-5208, WV-5209, WV-5210, WV-5211, WV-5212, WV-5213, WV-5214, WV-5215, WV-5216, WV-5217, WV-5218, WV-5219, WV-5220, WV-5221, WV-5222, WV-5223, WV-5224, WV-5225, WV-5226, WV-5227, WV-5228, WV-5229, WV-5230, WV-5231, WV-5232, WV-5233, WV-5234, WV-5235, WV-5236, WV-5237, WV-5238, WV-5239, WV-5240, WV-5241, WV-5242, WV-5243, WV-5244, WV-5245, WV-5246, WV-5247, WV-5248, WV-5249, WV-5250, WV-5251, WV-5252, WV-5253, WV-5254, WV-5255, WV-5256, WV-5257, WV-5258, WV-5259, WV-5260, WV-5261, WV-5262, WV-5263, WV-5264, WV-5265, WV-5266, WV-5267, WV-5268, WV-5269, WV-5270, WV-5271, WV-5272, WV-5273, WV-5274, WV-5275, WV-5276, WV-5277, WV-5278, WV-5279, WV-5280, WV-5281, WV-5282, WV-5283, WV-5284, WV-5285, WV-5286, WV-10107, WV-10108, WV-10109, WV-10110, WV-10111, WV-10112, WV-10113, WV-10114, WV-10115, WV-10116, WV-10117, WV-10118, WV-10119, WV-10120, WV-10121, WV-10122, WV-10123, WV-10124, WV-10125, WV-10126, WV-10127, WV-10128, WV-10129, WV-10130, WV-10131, WV-10132, WV-10133, WV-10134, WV-

10135, WV-10136, WV-10137, WV-10138, WV-10139, WV-10140, WV-10141, WV-10142, WV-10143, WV-10144, WV-10145, e WV-10146.

[263] Em algumas modalidades, a presente revelação pertence a um agente de RNAi de fita dupla, que compreende a fita de um agente de RNAi de fita simples, que é anelado a uma segunda fita. Em algumas modalidades, a presente revelação pertence a um agente de RNAi de HTT de fita dupla, que compreende a fita de um agente de RNAi de HTT de fita simples descrito no presente documento, que é anelado a uma segunda fita.

[264] Em algumas modalidades, oligonucleotídeos, tais como agentes de RNAi de HTT de fita dupla ou simples, compreendem ligações internucleotídicas e/ou modelos das mesmas, nucleobase e modelos da mesma, açúcares e modelos dos mesmos, modelos de centro quiral de cadeia principal, e/ou porções químicas adicionais descritas no presente documento. Em algumas modalidades, elementos estruturais úteis, tais como nucleobases, açúcares, ligações internucleotídicas, estereoquímica de fósforo de ligação, grupos de extremidade 5' (por exemplo, fosfato e análogos/derivados do mesmo), porções químicas adicionais, ligantes, etc., e modelos úteis e/ou combinações dos mesmos, são descritos no documento nº WO/2018/223056 e estão incorporados no presente documento a título de referência.

Ligações Internucleotídicas

[265] Em algumas modalidades, oligonucleotídeos de HTT compreendem modificações de base, modificações de açúcar e/ou modificações de ligação internucleotídica. Várias ligações internucleotídicas podem ser utilizadas, de acordo com a presente revelação, para ligar unidades que compreendem nucleobases, por

exemplo, nucleosídeos. Em algumas modalidades, os oligonucleotídeos fornecidos compreendem uma ou mais de ambas as ligações internucleotídicas modificadas e uma ou mais ligações de fosfato naturais. Conforme amplamente conhecido por aqueles versados na técnica, as ligações de fosfato naturais são amplamente encontradas em moléculas de DNA e RNA naturais; as mesmas têm a estrutura de $-OP(O)(OH)O-$, conectam açúcares nos nucleosídeos em DNA e RNA, e podem estar em várias formas de sal, por exemplo, em pH fisiológico (cerca de 7,4), as ligações de fosfato naturais existem predominantemente em formas de sal, em que o ânion é $-OP(O)(O^-)O-$. Uma ligação internucleotídica modificada, ou uma ligação de fosfato não natural, é uma ligação internucleotídica que não é ligação de fosfato natural ou uma forma de sal da mesma. Ligações internucleotídicas modificadas, dependendo de suas estruturas, também podem estar em suas formas de sal. Por exemplo, conforme verificado por aqueles versados na técnica, ligações internucleotídicas de fosforotioato que têm a estrutura de $-OP(O)(SH)O-$ podem estar em várias formas de sal, por exemplo, em pH fisiológico (cerca de 7,4), em que o ânion é $-OP(O)(S^-)O-$.

[266] Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT compreende uma ligação internucleotídica que é uma ligação internucleotídica modificada, por exemplo, fosforotioato, fosforoditioato, metilfosfonato, fosforoamidato, tiofosfato, 3'-tiofosfato ou 5'-tiofosfato.

[267] Em algumas modalidades, uma ligação internucleotídica modificada é uma ligação internucleotídica quiral que compreende um fósforo de ligação quiral. Em algumas

modalidades, uma ligação internucleotídica quirál é uma ligação fosforotioato. Em algumas modalidades, uma ligação internucleotídica quirál é uma ligação de fosforotioato na configuração R_p ou S_p (designada no presente documento como * R ou *S, respectivamente).

[268] Em algumas modalidades, uma ligação internucleotídica quirál é uma ligação internucleotídica não carregada negativamente. Em algumas modalidades, uma ligação internucleotídica quirál é uma ligação internucleotídica neutra. Em algumas modalidades, uma ligação internucleotídica quirál é quirálmente controlada com relação a seu fósforo de ligação quirál. Em algumas modalidades, uma ligação internucleotídica quirál é estereoquimicamente pura com relação a seu fósforo de ligação quirál. Em algumas modalidades, uma ligação internucleotídica quirál é não quirálmente controlada. Em algumas modalidades, um modelo de centros quiráis de cadeia principal compreende ou consiste em posições e configurações de fósforo de ligação de ligações internucleotídicas quirálmente controladas (R_p ou S_p) e posições de ligações internucleotídicas aquirais (por exemplo, ligações de fosfato naturais).

[269] Em algumas modalidades, uma ligação internucleotídica compreende uma modificação P, em que uma modificação P é uma modificação em um fósforo de ligação. Em algumas modalidades, uma ligação internucleotídica modificada é uma porção química que não compreende um fósforo, porém, serve para ligar dois açúcares ou duas porções químicas que compreendem, cada uma, independentemente, uma nucleobase, por exemplo, como no ácido nucleico de peptídeo (PNA).

[270] Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo compreende uma ligação internucleotídica modificada, por exemplo, aquelas que têm a estrutura de Fórmula I, I-a, I-b, ou I-c e descritas no presente documento e/ou nos documentos n°: WO 2018/022473, WO 2018/098264, WO 2018/223056, WO 2018/223073, WO 2018/223081, WO 2018/237194, WO 2019/032607, WO 2019/055951, e/ou WO 2019/075357, em que as ligações internucleotídicas (por exemplo, aquelas de Fórmula I, I-a, I-b, I-c, etc.) de cada uma dessas são independentemente incorporadas no presente documento a título de referência.

[271] Em algumas modalidades, uma ligação internucleotídica modificada é uma ligação internucleotídica não negativamente carregada. Em algumas modalidades, os oligonucleotídeos fornecidos compreendem uma ou mais ligações internucleotídicas não negativamente carregadas. Em algumas modalidades, uma ligação internucleotídica não negativamente carregada é uma ligação internucleotídica positivamente carregada. Em algumas modalidades, uma ligação internucleotídica não negativamente carregada é uma ligação internucleotídica neutra. Em algumas modalidades, a presente revelação fornece oligonucleotídeos que compreendem uma ou mais ligações internucleotídicas neutras. Em algumas modalidades, uma ligação internucleotídica não carregada negativamente tem a estrutura de Fórmula I-n-1, I-n-2, I-n-3, I-n-4, II, II-a-1, II-a-2, II-b-1, II-b-2, II-c-1, II-c-2, II-d-1, II-d-2, etc., ou uma forma de sal da mesma, conforme descrito no presente documento, e/ou nos documentos n° U.S. 9394333, U.S. 9744183, U.S. 9605019, U.S. 9982257, U.S. 20170037399, U.S. 20180216108, U.S. 20180216107,

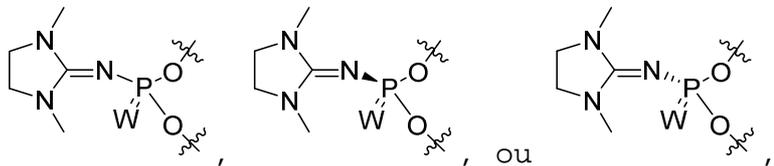
U.S. 9598458, WO 2017/062862, WO 2018/067973, WO 2017/160741, WO 2017/192679, WO 2017/210647, WO 2018/098264, WO 2018/022473, WO 2018/223056, WO 2018/223073, WO 2018/223081, WO 2018/237194, WO 2019/032607, WO2019/032612, WO 2019/055951, e/ou WO 2019/075357, em que as ligações internucleotídicas não carregadas negativamente (por exemplo, aquelas de Fórmula I-n-1, I-n-2, I-n-3, I-n-4, II, II-a-1, II-a-2, II-b-1, II-b-2, II-c-1, II-c-2, II-d-1, II-d-2, etc., ou uma forma de sal adequada das mesmas) de cada uma dessas são independentemente incorporadas no presente documento a título de referência.

[272] Exemplos sem limitação de oligonucleotídeos que compreendem uma ligação internucleotídica não carregada negativamente incluem: WV-19823, WV-19824, WV-19825, WV-19826, WV-19827, WV-19828, WV-19829, WV-19830, WV-19831, WV-19832, WV-19833, WV-19834, WV-19835, WV-19836, WV-19837, WV-19841, WV-19842, WV-19843, WV-19844, WV-19845, WV-19846, WV-19847, WV-19848, WV-19849, WV-19850, WV-19851, WV-19852, WV-19853, WV-19854, WV-16214, WV-16215, WV-16216, WV-19844, WV-19845, WV-19846, WV-19847, WV-19848, WV-19849, WV-19850, WV-19851, WV-19852, WV-19853, WV-19854, e WV-19855.

[273] Em algumas modalidades, uma ligação internucleotídica não carregada negativamente pode melhorar a entrega e/ou atividade (por exemplo, habilidade em diminuir o nível, atividade e/ou expressão de um gene HTT ou um produto de gene do mesmo) de um oligonucleotídeo de HTT.

[274] Em algumas modalidades, uma ligação internucleotídica modificada (por exemplo, uma ligação internucleotídica não negativamente carregada) compreende

triazolila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, uma ligação internucleotídica modificada (por exemplo, uma ligação internucleotídica não negativamente carregada) compreende alquinila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, uma ligação internucleotídica modificada compreende uma porção química de triazol ou alcino. Em algumas modalidades, uma porção química de triazol, por exemplo, um grupo triazolila, é opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, uma porção química de triazol, por exemplo, um grupo triazolila é substituída. Em algumas modalidades, uma porção química de triazol é não substituída. Em algumas modalidades, uma ligação internucleotídica modificada compreende uma porção química de guanidina cíclica opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, uma ligação internucleotídica modificada compreende uma porção química de guanidina cíclica opcionalmente substituída

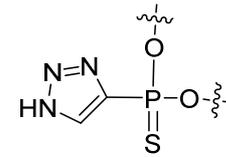


e tem a estrutura de:

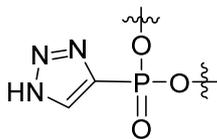
em que W é O ou S. Em algumas modalidades, W é O. Em algumas modalidades, W é S. Em algumas modalidades, uma ligação internucleotídica não negativamente carregada é estereoquimicamente controlada.

[275] Em algumas modalidades, uma ligação internucleotídica não carregada negativamente ou uma ligação internucleotídica neutra é uma ligação internucleotídica que compreende uma porção química de triazol. Em algumas modalidades, uma ligação internucleotídica não carregada negativamente ou uma

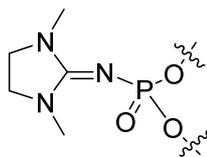
ligação internucleotídica não carregada negativamente compreende um grupo triazolila opcionalmente substituído. Em algumas modalidades, uma ligação internucleotídica que compreende uma porção química de triazol (por exemplo, um grupo triazolila



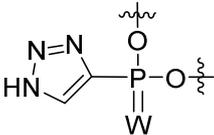
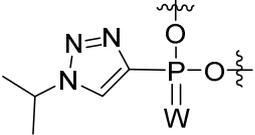
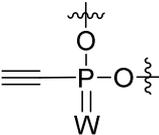
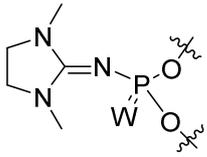
opcionalmente substituído) tem a estrutura de . Em algumas modalidades, uma ligação internucleotídica que compreende uma porção química de triazol tem a estrutura de



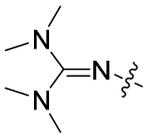
. Em algumas modalidades, uma ligação internucleotídica, por exemplo, uma ligação internucleotídica não carregada negativamente, uma ligação internucleotídica neutra, compreende uma porção química de guanidina cíclica. Em algumas modalidades, uma ligação internucleotídica que compreende uma porção química de guanidina cíclica tem a

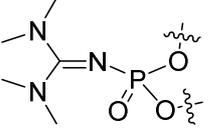


estrutura de . Em algumas modalidades, uma ligação internucleotídica não carregada negativamente, ou uma ligação internucleotídica neutra, é ou compreende uma estrutura

selecionada dentre , ,  ou , em que W é O ou S.

[276] Em algumas modalidades, uma ligação

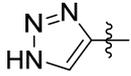
internucleotídica compreende um grupo Tmg (). Em algumas modalidades, uma ligação internucleotídica compreende um grupo

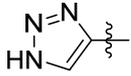
Tmg e tem a estrutura de  (a "ligação internucleotídica Tmg"). Em algumas modalidades, as ligações internucleotídicas neutras incluem ligações internucleotídicas de PNA e PMO, e uma ligação internucleotídica Tmg.

[277] Em algumas modalidades, uma ligação internucleotídica não negativamente carregada compreende um grupo heterociclila ou heteroarila com 3 a 20 membros opcionalmente substituído tendo 1 a 10 heteroátomos. Em algumas modalidades, a ligação internucleotídica não negativamente carregada compreende um grupo heterociclila ou heteroarila com 3 a 20 membros opcionalmente substituído tendo 1 a 10 heteroátomos, em que pelo menos um heteroátomo é nitrogênio. Em algumas modalidades, tal grupo heterociclila ou heteroarila é de um anel

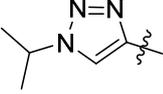
com 5 membros. Em algumas modalidades, tal grupo heterociclila ou heteroarila é de um anel com 6 membros.

[278] Em algumas modalidades, uma ligação internucleotídica não negativamente carregada compreende um grupo heteroarila com 5 a 20 membros opcionalmente substituído tendo 1 a 10 heteroátomos. Em algumas modalidades, uma ligação internucleotídica não negativamente carregada compreende um grupo heteroarila com 5 a 20 membros opcionalmente substituído tendo 1 a 10 heteroátomos, em que pelo menos um heteroátomo é nitrogênio. Em algumas modalidades, uma ligação internucleotídica não negativamente carregada compreende um grupo heteroarila com 5 a 6 membros opcionalmente substituído tendo 1 a 4 heteroátomos, em que pelo menos um heteroátomo é nitrogênio. Em algumas modalidades, uma ligação internucleotídica não negativamente carregada compreende um grupo heteroarila com 5 membros opcionalmente substituído tendo 1 a 4 heteroátomos, em que pelo menos um heteroátomo é nitrogênio. Em algumas modalidades, um grupo heteroarila é diretamente ligado a um fósforo de ligação. Em algumas modalidades, uma ligação internucleotídica não negativamente carregada compreende um grupo triazolila opcionalmente substituído. Em algumas modalidades, uma ligação internucleotídica não negativamente carregada compreende um grupo triazolila não substituído, por

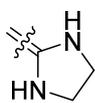
exemplo, . Em algumas modalidades, uma ligação

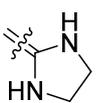


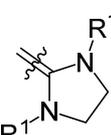
internucleotídica não negativamente carregada compreende um

grupo triazolila substituído, por exemplo,  .

[279] Em algumas modalidades, uma ligação internucleotídica não negativamente carregada compreende um grupo heterociclila com 5 a 20 membros opcionalmente substituído tendo 1 a 10 heteroátomos. Em algumas modalidades, uma ligação internucleotídica não negativamente carregada compreende um grupo heterociclila com 5 a 20 membros opcionalmente substituído tendo 1 a 10 heteroátomos, em que pelo menos um heteroátomo é nitrogênio. Em algumas modalidades, uma ligação internucleotídica não negativamente carregada compreende um grupo heterociclila com 5 a 6 membros opcionalmente substituído tendo 1 a 4 heteroátomos, em que pelo menos um heteroátomo é nitrogênio. Em algumas modalidades, uma ligação internucleotídica não negativamente carregada compreende um grupo heterociclila com 5 membros opcionalmente substituído tendo 1 a 4 heteroátomos, em que pelo menos um heteroátomo é nitrogênio. Em algumas modalidades, pelo menos dois heteroátomos são nitrogênio. Em algumas modalidades, um grupo heterociclila é diretamente ligado a um fósforo de ligação. Em algumas modalidades, um grupo heterociclila é ligado a um fósforo de ligação através de um ligante, por exemplo, =N- quando o grupo heterociclila faz parte de uma porção química de guanidina que se ligou diretamente a um fósforo de ligação através de seu =N-. Em algumas modalidades, uma ligação internucleotídica não

negativamente carregada compreende um grupo  opcionalmente substituído. Em algumas modalidades, uma ligação internucleotídica não negativamente carregada compreende um

grupo  substituído. Em algumas modalidades, uma ligação internucleotídica não negativamente carregada compreende um

grupo . Em algumas modalidades, cada R¹ é independentemente C₁₋₆ alquila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, cada R¹ é independentemente metila.

[280] Em algumas modalidades, uma ligação internucleotídica modificada, por exemplo, uma ligação internucleotídica não negativamente carregada, compreende uma porção química de triazol ou alcino, cada um dos quais é opcionalmente substituído. Em algumas modalidades, uma ligação internucleotídica modificada compreende uma porção química de triazol. Em algumas modalidades, uma ligação internucleotídica modificada compreende uma porção química de triazol não substituída. Em algumas modalidades, uma ligação internucleotídica modificada compreende uma porção química de triazol opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, uma ligação internucleotídica modificada compreende uma porção química de alquila. Em algumas modalidades, uma ligação internucleotídica modificada compreende um grupo alquinila

opcionalmente substituído. Em algumas modalidades, uma ligação internucleotídica modificada compreende um grupo alquinila não substituído. Em algumas modalidades, uma ligação internucleotídica modificada compreende um grupo alquinila substituído. Em algumas modalidades, um grupo alquinila é diretamente ligado a um fósforo de ligação.

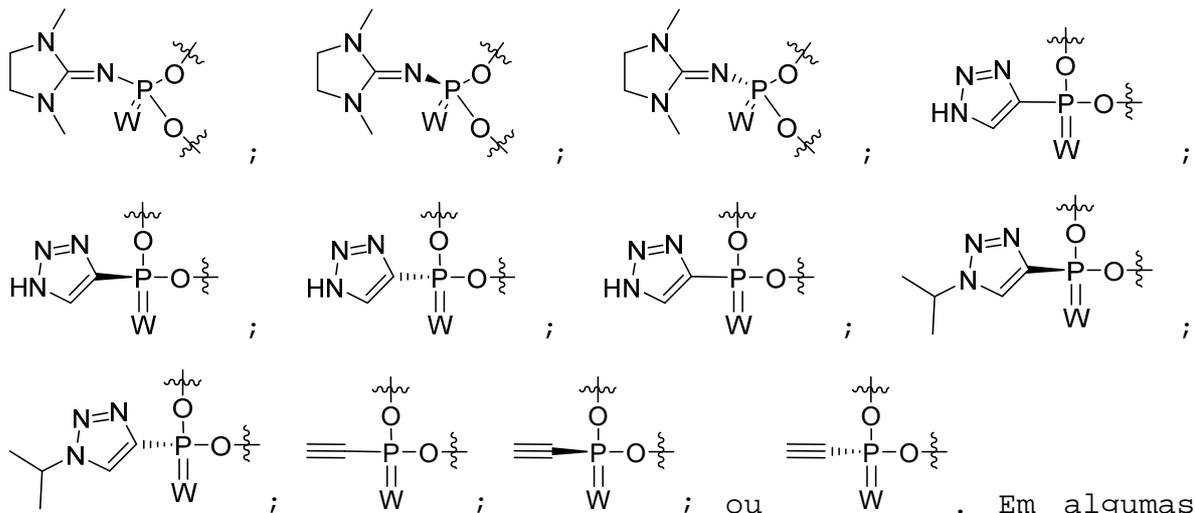
[281] Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT compreende tipos diferentes de ligações fósforo internucleotídicas. Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo quiralmemente controlado compreende pelo menos uma ligação fosfato natural e pelo menos uma ligação internucleotídica modificada (não natural). Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT compreende pelo menos uma ligação de fosfato natural e pelo menos um fosforotioato. Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT compreende pelo menos uma ligação internucleotídica não carregada negativamente.

[282] Em algumas modalidades, uma ligação internucleotídica não carregada negativamente ou neutra tem a estrutura de qualquer ligação internucleotídica não carregada negativamente ou neutra descrita em qualquer um dos documentos n°: U.S. 9394333, U.S. 9744183, U.S. 9605019, U.S. 9982257, U.S. 20170037399, U.S. 20180216108, U.S. 20180216107, U.S. 9598458, WO 2017/062862, WO 2018/067973, WO 2017/160741, WO 2017/192679, WO 2017/210647, WO 2018/098264, WO 2018/022473, WO 2018/223056, WO 2018/223073, WO 2018/223081, WO 2018/237194, WO 2019/032607, WO2019/032612, WO 2019/055951, e/ou WO 2019/075357,2607, WO2019/032612, WO 2019/055951, e/ou WO 2019/075357, em que cada

ligação internucleotídica não carregada negativamente ou neutra de cada um desses está incorporada aqui a título de referência.

[283] Em algumas modalidades, uma ligação internucleotídica neutra tem a estrutura de Fórmula II-d-2. Em algumas modalidades, cada R' é independentemente C₁₋₆ alifático opcionalmente substituído. Em algumas modalidades, cada R' é independentemente C₁₋₆ alquila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, cada R' é independentemente -CH₃. Em algumas modalidades, cada R^s é -H.

[284] Em algumas modalidades, uma ligação internucleotídica não carregada negativamente tem a estrutura de



Em algumas modalidades, W é O. Em algumas modalidades, W é S. Em algumas modalidades, uma ligação internucleotídica neutra é uma ligação internucleotídica não carregada negativamente descrita acima.

[285] Em algumas modalidades, oligonucleotídeos fornecidos compreendem 1 ou mais ligações internucleotídicas não carregadas negativamente, e/ou uma ou mais ligações

internucleotídicas de Fórmula I, I-a, I-1, I-c, I-n-1, I-n-2, I-n-3, I-n-4, II, II-a-1, II-a-2, II-b-1, II-b-2, II-c-1, II-c-2, II-d-1, ou II-d-2.

[286] Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT compreende uma ligação internucleotídica neutra e uma ligação internucleotídica quiralmemente controlada. Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT compreende uma ligação internucleotídica neutra e uma ligação internucleotídica quiralmemente controlada que não é a ligação internucleotídica neutra. Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT compreende uma ligação internucleotídica neutra e uma ligação internucleotídica de fosforotioato quiralmemente controlada.

[287] Sem se ater a nenhuma teoria particular, a presente revelação observa que uma ligação internucleotídica neutra pode ser mais hidrofóbica do que uma ligação internucleotídica fosforotioato (PS), que pode ser mais hidrofóbica do que uma ligação de fosfato natural (PO). Tipicamente, diferente de uma PS ou PO, uma ligação internucleotídica neutra contém menos carga. Sem se ater a nenhuma teoria particular, a presente revelação observa que a incorporação de uma ou mais ligações internucleotídicas neutras em um oligonucleotídeo de HTT pode aumentar a capacidade de os oligonucleotídeos serem absorvidos por uma célula e/ou escaparem dos endossomas. Sem desejar estar vinculado a nenhuma teoria particular, a presente revelação observa que a incorporação de uma ou mais ligações internucleotídicas neutras pode ser utilizada para modular a temperatura de fusão de duplexes

formados entre um oligonucleotídeo de HTT e seu ácido nucleico-alvo.

[288] Sem se ater a nenhuma teoria particular, a presente revelação observa que a incorporação de uma ou mais ligações internucleotídicas não negativamente carregadas, por exemplo, ligações internucleotídicas neutras, em um oligonucleotídeo de HTT pode ter capacidade de aumentar a capacidade de os oligonucleotídeo mediar uma função, tal como *knockdown* de gene. Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT, por exemplo, um oligonucleotídeo de HTT que tem capacidade para mediar *knockdown* de nível de um ácido nucleico ou um produto codificado pelo menos compreende uma ou mais ligações internucleotídicas não carregadas negativamente. Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT, por exemplo, um oligonucleotídeo de HTT que tem capacidade para mediar *knockdown* de expressão de um gene HTT compreende uma ou mais ligações internucleotídicas não carregadas negativamente.

[289] Em algumas modalidades, uma conexão típica, como em DNA e RNA naturais, é aquela em que uma ligação internucleotídica forma ligações com dois açúcares (que podem ser não modificados ou modificados, conforme descrito no presente documento). Em diversas modalidades, conforme exemplificado no presente documento, uma ligação internucleotídica forma ligações através de seus átomos de oxigênio com uma ribose ou desoxirribose opcionalmente modificada em seu carbono 5', e a outra ribose ou desoxirribose opcionalmente modificada em seu carbono 3'. Em algumas modalidades, cada uma das unidades de nucleosídeo conectadas por uma ligação internucleotídica

independentemente compreende uma nucleobase que é, independentemente, uma A, T, C, G ou U opcionalmente substituída, ou um tautômero substituído de A, T, C, G ou U.

[290] Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT compreende uma ligação internucleotídica em que um oxigênio de não interligação negativamente carregado da ligação de fosfodiéster canônica é substituído por um substituinte de alquila não carregado, tal como um grupo metila (Met) ou etila (Et), como em um ácido nucleico de fosfonato de P-alquila (phNA), tal como um P-metil ou phNA de P-etila. Consulte, por exemplo: Micklefield et al. 2001 Curr. Med. Chem. 8, 1157-1179; e Arangundy-Franklin et al. 2019 Nat. Chem. 11, 533-542.

[291] Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT é um ácido nucleico de fosfometil-treosila (tPhoNA) e/ou compreende uma ligação internucleotídica de fosfometil-treosila. Liu et al. 2018 J. Am. Chem. Soc. 140, 6690-6699.

[292] Conforme verificado por aqueles versados na técnica, diversos outros tipos de ligações internucleotídicas podem ser utilizados de acordo com a presente revelação, por exemplo, aquelas descritas nos documentos de patente nº U.S. 3.687.808; 4.469.863; 4.476.301; 5.177.195; 5.023.243; 5.034.506; 5.166.315; 5.185.444; 5.188.897; 5.214.134; 5.216.141; 5.235.033; 5.264.423; 5.264.564; 5.276.019; 5.278.302; 5.286.717; 5.321.131; 5.399.676; 5.405.938; 5.405.939; 5.434.257; 5.453.496; 5.455.233; 5.466.677; 5.466.677; 5.470.967; 5.476.925; 5.489.677; 5.519.126; 5.536.821; 5.541.307; 5.541.316; 5.550.111; 5.561.225; 5.563.253; 5.571.799; 5.587.361; 5.596.086; 5.602.240;

5.608.046; 5.610.289; 5.618.704; 5.623.070; 5.625.050;
5.633.360; 5.64.62; 5.663.312; 5.677.437; 5.677.439; 6.160.109;
6.239.265; 6.028.188; 6.124.445; 6.169.170; 6,172.209;
6.277.603; 6.326.199; 6.346.614; 6.444.423; 6.531.590;
6.534.639; 6.608.035; 6.683.167; 6,858.715; 6.867.294;
6.878.805; 7.015.315; 7.041.816; 7.273.933; 7.321.029; ou
RE39464. Em algumas modalidades, uma ligação internucleotídica
modificada é uma descrita nos documentos nº U.S. 9982257, U.S.
20170037399, U.S. 20180216108, WO 2017192664, WO 2017015575,
WO2017062862, WO 2018067973, WO 2017160741, WO 2017192679, WO
2017210647, WO 2018098264, PCT/US18/35687, PCT/US18/38835, ou
PCT/US18/51398, cujas nucleobases, açúcares, ligações
internucleotídicas, auxiliares/reagentes quirais e tecnologias
para síntese de oligonucleotídeo (reagentes, condições, ciclos,
etc.) de cada um desses estão incorporados independentemente no
presente documento a título de referência.

[293] Em algumas modalidades, cada ligação
internucleotídica em um oligonucleotídeo de HTT é
independentemente selecionado dentre uma ligação de fosfato
natural, uma ligação de fosforotioato e uma ligação
internucleotídica não carregada negativamente (por exemplo,
n001). Em algumas modalidades, cada ligação internucleotídica em
um oligonucleotídeo de HTT é independentemente selecionado dentre
uma ligação de fosfato natural, uma ligação de fosforotioato e
uma ligação internucleotídica neutra (por exemplo, n001).

[294] Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo
de HTT compreende um ou mais nucleotídeos que compreendem
independentemente uma modificação de fósforo propensa à

"autoliberação" sob certas condições. Ou seja, sob certas condições, uma modificação de fósforo particular é projetada de modo que a mesma se autoclave a partir do oligonucleotídeo para fornecer, por exemplo, uma ligação de fosfato natural. Certos exemplos de tais grupos de modificação de fósforo podem ser encontrados no documento nº U.S. 9982257. Em algumas modalidades, um grupo de autoliberação compreende um grupo morfolino. Em algumas modalidades, um grupo de autoliberação é caracterizado pela habilidade em entregar um agente ao ligante de fósforo internucleotídico, esse agente facilita a modificação adicional do átomo de fósforo, tal como, por exemplo, dessulfurização. Em algumas modalidades, o agente é água e a modificação adicional é hidrolise para formar uma ligação de fosfato natural.

[295] Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT compreende uma ou mais ligações internucleotídicas que melhoram uma ou mais propriedades e/ou atividades farmacêuticas do oligonucleotídeo. Está bem documentado na técnica que certos oligonucleotídeos são rapidamente degradados por nucleases e exibem fraca absorção celular através da membrana celular citoplasmática (Poijarvi-Virta et al., *Curr. Med. Chem.* (2006), 13(28):3441-65; Wagner et al., *Med. Res. Rev.* (2000), 20(6):417-51; Peyrottes et al., *Mini Rev. Med. Chem.* (2004), 4(4):395-408; Gosselin et al., (1996), 43(1):196-208; Bologna et al., (2002), *Antisense & Nucleic Acid Drug Development* 12:33-41). Vives et al., (*Nucleic Acids Research* (1999), 27(20):4071-76) relatou que pró-oligonucleotídeos de SATE de terc-butila exibiram penetração celular acentuadamente aumentada em comparação com o oligonucleotídeo parente sob certas condições.

[296] Em algumas modalidades, a presente revelação demonstra que, em pelo menos alguns casos, ligações internucleotídicas Sp , entre outras coisas, na extremidade 5' e/ou 3' podem melhorar a estabilidade de oligonucleotídeo. Em algumas modalidades, a presente revelação demonstra que, entre outros aspectos, as ligações fosfato naturais e/ou ligações internucleotídicas Rp podem aprimorar a remoção de oligonucleotídeos de um sistema. Conforme observado por uma pessoa de habilidade comum na técnica, vários ensaios conhecidos na técnica podem ser utilizados para avaliar tais propriedades de acordo com a presente revelação.

[297] Vários tipos de ligações internucleotídicas podem ser utilizados em combinação de outros elementos estruturais, por exemplo, açúcares, para alcançar propriedades e/ou atividades de oligonucleotídeo desejadas. Por exemplo, a presente revelação utiliza rotineiramente ligações internucleotídicas modificadas e açúcares modificados, opcionalmente com ligações de fosfato naturais e açúcares naturais, no projeto de oligonucleotídeos. Em algumas modalidades, a presente revelação fornece um oligonucleotídeo de HTT que compreende um ou mais açúcares modificados.

[298] Em algumas modalidades, a presente revelação fornece um oligonucleotídeo de HTT que compreende um ou mais açúcares modificados e uma ou mais ligações internucleotídicas modificadas, em que uma ou mais dessas podem ser quiralmente controladas.

[299] Em algumas modalidades, em um oligonucleotídeo de HTT, as ligações internucleotídicas

quiralmente controladas podem aparecer em um modelo particular, que pode afetar uma ou mais atividades e/ou propriedades do oligonucleotídeo.

Composições e Estereoquímica de Oligonucleotídeo de HTT

[300] Entre outras coisas, a presente revelação fornece várias composições de oligonucleotídeo de HTT. Em algumas modalidades, a presente revelação fornece composições de oligonucleotídeo dos oligonucleotídeos descritos no presente documento. Em algumas modalidades, uma composição de oligonucleotídeo de HTT, por exemplo, uma composição de oligonucleotídeo de HTT, compreende uma pluralidade de oligonucleotídeos de HTT descritos na presente revelação. Em algumas modalidades, uma composição de oligonucleotídeo de HTT, por exemplo, uma composição de oligonucleotídeo de HTT, é quiralmente controlada. Em algumas modalidades, uma composição de oligonucleotídeo de HTT, por exemplo, uma composição de oligonucleotídeo de HTT, é não quiralmente controlada (estereoraleatória).

[301] Fósforo de ligação de ligações de fosfato naturais é aquiral. Fósforo de ligação de quaisquer ligações internucleotídicas modificadas, por exemplo, ligações internucleotídicas de fosforotioato, são quirais. Em algumas modalidades, durante a preparação de composições de oligonucleotídeo (por exemplo, em síntese de oligonucleotídeo de fosforamidita tradicional), configurações de fósforo de ligação quiral não são propositalmente projetadas ou controladas, o que cria composições de oligonucleotídeo não quiralmente controladas

(estereoraleatórias) (preparações substancialmente racêmicas) que são misturas complexas aleatórias de vários estereoisômeros (diastereoisômeros) - para oligonucleotídeos com n ligações internucleotídicas quirais (em que fósforo de ligação é quiral), tipicamente 2^n estereoisômeros (por exemplo, quando n é 10, $2^{10} = 1032$; quando n é 20, $2^{20} = 1048576$). Esses estereoisômeros têm a mesma constituição, porém, se diferem com relação ao modelo de estereoquímica de seu fósforo de ligação.

[302] Em algumas modalidades, composições de oligonucleotídeo estereoraleatórias têm propriedades e/ou atividades suficientes para certos fins e/ou aplicações. Em algumas modalidades, composições de oligonucleotídeo estereoraleatórias podem ser mais baratas, mais fáceis e/ou mais simples de produzir do que composições de oligonucleotídeo quiralmemente controladas.

[303] No entanto, em algumas modalidades, estereoisômeros dentro de composições estereoraleatórias podem ter diferentes propriedades, atividades e/ou toxicidades, que resultam em efeitos terapêuticos inconsistentes e/ou efeitos colaterais indesejados por composições estereoraleatórias, particularmente em comparação com certas composições de oligonucleotídeo quiralmemente controladas de oligonucleotídeos da mesma constituição.

[304] Em algumas modalidades, a presente revelação engloba tecnologias para projetar e preparar composições de oligonucleotídeo de HTT quiralmemente controladas. Em algumas modalidades, a presente revelação fornece composições de oligonucleotídeo quiralmemente controladas, por exemplo, de

diversos oligonucleotídeos na Tabela 1 que contêm S e/ou R em sua estereoquímica/ligação. Em algumas modalidades, uma composição de oligonucleotídeo quiralmemente controlada compreende um nível controlado/predeterminado (não aleatório como em composições estereoraleatórias) de uma pluralidade de oligonucleotídeos, em que os oligonucleotídeos compartilham a mesma estereoquímica de fósforo de ligação em uma ou mais ligações internucleotídicas quirais (ligações internucleotídicas quiralmemente controladas). Em algumas modalidades, os oligonucleotídeos compartilham o mesmo modelo de centros quirais de cadeia principal (estereoquímica de fósforo de ligação). Em algumas modalidades, um modelo de centros quirais de cadeia principal é conforme descrito na presente revelação. Em algumas modalidades, os oligonucleotídeos são idênticos estruturalmente.

[305] Em algumas modalidades, nível de uma diastereopureza de uma pluralidade de oligonucleotídeos em uma composição pode ser determinado com o produto da diastereopureza de cada ligação internucleotídica quiralmemente controlada nos oligonucleotídeos. Em algumas modalidades, diastereopureza de uma ligação internucleotídica que conecta dois nucleosídeos em um oligonucleotídeo de HTT (ou ácido nucleico) é representada pela diastereopureza de uma ligação internucleotídica de um dímero que se conecta aos mesmos dois nucleosídeos, em que o dímero é preparado com o uso de condições comparáveis, em alguns casos, condições cíclicas sintéticas idênticas.

[306] Em algumas modalidades, todas as ligações internucleotídicas quirais são quirais controladas, e a composição é uma composição de oligonucleotídeo completamente

controlada de modo quiral. Em algumas modalidades, nem todas as ligações internucleotídicas quirais são ligações internucleotídicas controladas quirais, e a composição é uma composição de oligonucleotídeo parcialmente controlada de modo quiral.

[307] Oligonucleotídeos podem compreender ou consistir em vários modelos de centros quirais de cadeia principal (modelos de estereoquímica de fósforo de ligação quiral). Certos modelos úteis de centros quirais de cadeia principal são descritos na presente revelação. Em algumas modalidades, uma pluralidade de oligonucleotídeos compartilham um modelo comum de centros quirais de cadeia principal, que são ou compreendem um modelo descrito na presente revelação (por exemplo, como em "Estereoquímica de Fósforo de Ligação e Modelos da Mesma", um modelo de centros quirais de cadeia principal de um oligonucleotídeo quiralmente controlado na Tabela 1, etc.).

[308] Em algumas modalidades, uma composição de oligonucleotídeo quiralmente controlada é composição de oligonucleotídeo quiralmente pura (ou estereopura, estereoquimicamente pura), em que a composição de oligonucleotídeo compreende uma pluralidade de oligonucleotídeos, em que os oligonucleotídeos são idênticos [inclusive cada elemento quiral dos oligonucleotídeos, que inclui cada fósforo de ligação quiral, é independentemente definido (estereodefinido)], e a composição não contém outros estereoisômeros. Uma composição de oligonucleotídeo quiralmente pura (ou estereopura, estereoquimicamente pura) de um estereoisômero de oligonucleotídeo de HTT não contém outros

estereoisômeros (conforme verificado por aqueles versados na técnica, um ou mais estereoisômeros indesejados podem existir como impurezas - purezas exemplificativas são descritas na presente revelação).

[309] Composições de oligonucleotídeo quiralmemente controladas podem demonstrar diversas vantagens sobre composições de oligonucleotídeo estereoraleatórias. Entre outras coisas, composições de oligonucleotídeo quiralmemente controladas são mais uniformes do que composições de oligonucleotídeo estereoraleatórias correspondentes com relação às estruturas de oligonucleotídeo. Controlando-se estereoquímica, composições de estereoisômeros individuais podem ser preparadas e avaliadas, de modo que a composição de oligonucleotídeo quiralmemente controlada de estereoisômeros com propriedades e/ou atividades desejadas possa ser desenvolvida. Em algumas modalidades, as composições de oligonucleotídeo quiralmemente controladas fornecem melhor perfis de entrega, estabilidade, depuração, atividade, seletividade e/ou toxicidade em comparação com, por exemplo, composições de oligonucleotídeo estereoraleatórias correspondentes. Em algumas modalidades, composições de oligonucleotídeo quiralmemente controladas fornecem melhor eficácia, menos efeitos colaterais e/ou regimes de dosagem mais convenientes e eficazes. Entre outras coisas, modelos de centros quirais de cadeia principal, conforme descrito no presente documento, podem ser utilizados para fornecer clivagem controlada de alvos de oligonucleotídeo (por exemplo, transcrições, tais como pré-mRNA, mRNA maduro, etc.; inclusive controle de sítios de clivagem, taxa e/ou extensão de clivagem em sítios de clivagem

e/ou taxa e extensão geral de clivagem, etc.) e seletividade-alvo de HTT bastante aumentada.

[310] Em algumas modalidades, uma composição de oligonucleotídeo de HTT compreende uma ou mais ligações internucleotídicas que são estereocontroladas (quiralmente controladas; em algumas modalidades, estereopuras) e uma ou mais ligações internucleotídicas que são estereoraleatórias. Em algumas modalidades, uma composição de oligonucleotídeo de HTT compreende uma ou mais ligações internucleotídicas que são estereocontroladas (quiralmente controladas; em algumas modalidades, estereopuras) e uma ou mais ligações internucleotídicas que são estereoraleatórias.

[311] Em algumas modalidades, uma composição de oligonucleotídeo de HTT compreende uma ou mais ligações internucleotídicas que são estereocontroladas (por exemplo, quiralmente controladas ou estereopuras) e uma ou mais ligações internucleotídicas que são estereoraleatórias. Tais oligonucleotídeos podem alvejar vários alvos e podem ter várias sequências de base, e podem ter capacidade para funcionar através de uma ou mais dentre várias modalidades (por exemplo, mecanismo de RNase H, impedimento estérico, interferência de RNA de fita dupla ou simples, modulação de salto de éxon, CRISPR, aptâmero, etc.).

[312] Exemplos sem limitação de composições de oligonucleotídeo estereoraleatórias, por exemplo, composições de oligonucleotídeo de HTT estereoraleatórias, são descritos no presente documento, que incluem, porém, sem limitação: WV-1027, WV-1028, WV-1029, WV-1030, WV-1031, WV-1032, WV-1033, WV-1034,

WV-1035, WV-1036, WV-1037, WV-1038, WV-1039, WV-1040, WV-1041, WV-1042, WV-1043, WV-1044, WV-1045, WV-1046, WV-1047, WV-1048, WV-1049, WV-1050, WV-1051, WV-1052, WV-1053, WV-1054, WV-1055, WV-1056, WV-1057, WV-1058, WV-1059, WV-1060, WV-1061, WV-1062, WV-1063, WV-1064, WV-1065, WV-1066, WV-1067, WV-1068, WV-1069, WV-1070, WV-1071, WV-1072, WV-2023, WV-2024, WV-2025, WV-2026, WV-2027, WV-2028, WV-2029, WV-2030, WV-2031, WV-2032, WV-2033, WV-2034, WV-2035, WV-2036, WV-2037, WV-2038, WV-2039, WV-2040, WV-2041, WV-2042, WV-2043, WV-2044, WV-2045, WV-2046, WV-2047, WV-2048, WV-2049, WV-2050, WV-2051, WV-2052, WV-2053, WV-2054, WV-2055, WV-2056, WV-2057, WV-2058, WV-2059, WV-2060, WV-2061, WV-2062, WV-2063, WV-2064, WV-2065, WV-2066, WV-2067, WV-2068, WV-2069, WV-2070, WV-2071, WV-2072, WV-2073, WV-2074, WV-2075, WV-2076, WV-2077, WV-2078, WV-2079, WV-2080, WV-2081, WV-2082, WV-2083, WV-2084, WV-2085, WV-2086, WV-2087, WV-2088, WV-2089, WV-2090, WV-2605, WV-2606, WV-2607, WV-2608, WV-2609, WV-2610, WV-2611, WV-2612, WV-2613, WV-2614, WV-2615, WV-2616, WV-2617, WV-2618, WV-2619, WV-2620, WV-13625, WV-13626, WV-13627, WV-13628, WV-13629, WV-13630, WV-13631, WV-13632, WV-13633, WV-13634, WV-13635, WV-13646, WV-13647, WV-13648, WV-13649, WV-13650, WV-13651, WV-13652, WV-13653, WV-13654, WV-13655, WV-13656, e WV-13667.

[313] Exemplos sem limitação de composições de oligonucleotídeo estereopuras (ou quiralmemente controladas), por exemplo, composições de oligonucleotídeo de HTT estereopuras (ou quiralmemente controladas), são descritos no presente documento, que incluem, porém, sem limitação: WV-2269, WV-2270, WV-2271, WV-2272, WV-2374, WV-2375, WV-2380, WV-2416, WV-2417, WV-2418,

WV-2419, WV-2431, WV-2589, WV-2590, WV-2591, WV-2592, WV-2593, WV-2594, WV-2595, WV-2596, WV-2597, WV-2598, WV-2599, WV-2600, WV-2601, WV-2602, WV-2603, WV-2604, WV-2659, WV-2671, WV-2672, WV-2673, WV-2674, WV-2675, WV-2676, WV-2682, WV-2683, WV-2684, WV-2685, WV-2686, WV-2687, WV-2688, WV-2689, WV-2690, WV-2691, WV-2692, WV-2732, WV-13952, WV-13953, WV-13954, WV-13955, WV-13956, WV-13957, WV-13958, WV-13959, WV-13960, WV-13961, WV-13962, WV-14059, WV-14060, WV-14061, WV-14062, WV-14063, WV-14064, WV-14065, WV-14066, WV-14067, WV-14068, WV-14069, WV-14070, WV-14071, WV-14072, WV-14073, WV-14074, WV-14075, WV-14076, WV-14077, WV-14078, WV-14079, WV-14080, WV-14081, WV-14082, WV-14083, WV-14084, WV-14085, WV-14086, WV-14092, WV-14093, WV-14094, WV-14095, WV-14096, WV-14097, WV-14098, WV-14099, WV-14100, WV-14101, WV-14133, WV-14134, WV-14135, WV-14136, WV-14137, WV-14138, WV-14139, e WV-14140.

[314] Exemplos sem limitação de composições de oligonucleotídeo, por exemplo, composições de oligonucleotídeo de HTT, que compreendem uma ou mais ligações internucleotídicas que são estereocontroladas (por exemplo, quiralmemente controladas ou estereopuras) e uma ou mais ligações internucleotídicas que são estereoraleatórias incluem, porém, sem limitação: WV-13636, WV-13637, WV-13638, WV-13639, WV-13640, WV-13641, WV-13642, WV-13643, WV-13644, WV-13645, WV-13657, WV-13658, WV-13659, WV-13660, WV-13661, WV-13662, WV-13663, WV-13664, WV-13665, WV-13666.

[315] Em algumas modalidades, a presente revelação fornece uma composição de oligonucleotídeo quiralmemente controlada, por exemplo, composição de oligonucleotídeo de HTT

quiralmente controlada. Em algumas modalidades, composições de oligonucleotídeo quiralmente controladas fornecidas compreendem uma pluralidade de oligonucleotídeos de HTT da mesma constituição, e têm uma ou mais ligações internucleotídicas. Em algumas modalidades, uma pluralidade de oligonucleotídeos, por exemplo, em uma composição de oligonucleotídeo quiralmente controlada, é uma pluralidade de um oligonucleotídeo de HTT selecionado dentre a Tabela 1, em que o oligonucleotídeo compreende pelo menos um fósforo de ligação R_p ou S_p em uma ligação internucleotídica quiralmente controlada. Em algumas modalidades, uma pluralidade de oligonucleotídeos, por exemplo, em uma composição de oligonucleotídeo quiralmente controlada, é uma pluralidade de um oligonucleotídeo de HTT selecionado dentre a Tabela 1, em que cada ligação internucleotídica de fosforotioato no oligonucleotídeo é, de modo independente, quiralmente controlada (cada ligação internucleotídica de fosforotioato é independentemente R_p ou S_p). Em algumas modalidades, uma composição de oligonucleotídeo de HTT, por exemplo, uma composição de oligonucleotídeo de HTT é uma preparação substancialmente pura de um oligonucleotídeo único em que os oligonucleotídeos na composição que não são oligonucleotídeo únicos são impurezas do processo de preparação do oligonucleotídeo único, em alguns casos, após certos procedimentos de purificação. Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo único é um oligonucleotídeo de HTT da Tabela 1, em que cada ligação internucleotídica quiral dos oligonucleotídeo é quiralmente controlada (por exemplo, indicada como S ou R, porém, não X em "Estereoquímica/Ligação").

[316] Em algumas modalidades, uma composição de oligonucleotídeo quiralmemente controlada pode ter, em relação a uma composição de oligonucleotídeo estereoraleatória correspondente, atividade e/ou estabilidade aumentada, entrega aumentada e/ou habilidade diminuída em elicitar efeitos adversos, tais como ativação de TLR9 complementar, etc. Em algumas modalidades, uma composição de oligonucleotídeo estereoraleatória (não quiralmemente controlada) se difere de uma composição de oligonucleotídeo quiralmemente controlada pelo fato de que sua pluralidade correspondente de oligonucleotídeos não contém nenhuma ligação internucleotídica quiralmemente controlada, porém, a composição de oligonucleotídeo estereoraleatória é, de outra forma, idêntica à composição de oligonucleotídeo quiralmemente controlada.

[317] Em algumas modalidades, a presente revelação pertence a uma composição de oligonucleotídeo de HTT quiralmemente controlada que tem capacidade para diminuir o nível, a atividade ou a expressão de um gene HTT ou um produto de gene do mesmo.

[318] Em algumas modalidades, a presente revelação fornece uma composição de oligonucleotídeo de HTT quiralmemente controlada que tem capacidade para diminuir o nível, a atividade ou a expressão de um gene HTT ou um produto de gene do mesmo, e compreende uma pluralidade de oligonucleotídeos que compartilham uma sequência de base comum que é, compreende ou compreende uma extensão (por exemplo, pelo menos 10 ou 15 bases contíguas) de uma sequência de base revelada no presente documento (por exemplo, na Tabela 1, em que cada T pode ser independentemente substituída por U e vice-versa). Em algumas modalidades, a

presente revelação fornece uma composição de oligonucleotídeo de HTT quiralmemente controlada que tem capacidade para diminuir o nível, a atividade ou a expressão de um gene HTT ou um produto de gene do mesmo, e compreende uma pluralidade de oligonucleotídeos que compartilham uma sequência de base comum que é ou compreende uma sequência de base revelada no presente documento (por exemplo, na Tabela 1, em que cada T pode ser independentemente substituída por U e vice-versa). Em algumas modalidades, a presente revelação fornece uma composição de oligonucleotídeo de HTT quiralmemente controlada que tem capacidade para diminuir o nível, a atividade ou a expressão de um gene HTT ou um produto de gene do mesmo, e compreende uma pluralidade de oligonucleotídeos que compartilham uma sequência de base comum que é uma sequência de base revelada no presente documento (por exemplo, na Tabela 1, em que cada T pode ser independentemente substituída por U e vice-versa).

[319] Em algumas modalidades, uma composição de oligonucleotídeo quiralmemente controlada fornecida é uma composição de oligonucleotídeo de HTT quiralmemente controlada que compreende uma pluralidade de oligonucleotídeos de HTT. Em algumas modalidades, uma composição de oligonucleotídeo quiralmemente controlada é uma composição de oligonucleotídeo quiralmemente pura (ou "estereoquimicamente pura"). Em algumas modalidades, a revelação fornece uma composição de oligonucleotídeo quiralmemente pura de um oligonucleotídeo de HTT na Tabela 1, em que cada ligação internucleotídica quiral do oligonucleotídeo é, de modo independente, quiralmemente controlada (R_p ou S_p , por exemplo, pode ser determinado a partir de R ou S,

porém, não de X em "Estereoquímica/Ligação"). Como uma pessoa de habilidade comum na técnica entenderá, a seletividade química raramente, ou nunca, alcança completude (100% absoluto). Em algumas modalidades, uma composição de oligonucleotídeo quiralmemente pura compreende uma pluralidade de oligonucleotídeos, em que oligonucleotídeos da pluralidade são estruturalmente idênticos e todos têm a mesma estrutura (a mesma forma estereoisomérica; no contexto de oligonucleotídeo, tipicamente a mesma forma diastereomérica que, tipicamente, múltiplos centros quirais existem em um oligonucleotídeo de HTT), e a composição de oligonucleotídeo quiralmemente pura não contém nenhum outro estereoisômero (no contexto de oligonucleotídeo, tipicamente diastereoisômeros como, tipicamente, múltiplos centros quirais existem em um oligonucleotídeo de HTT; ao ponto, por exemplo, alcançável por preparação estereosseletiva). Conforme verificado por aqueles versados na técnica, composições de oligonucleotídeo estereoraleatórias (ou "racêmicas", "não quiralmemente controladas") são misturas aleatórias de quaisquer estereoisômeros (por exemplo, diastereoisômeros 2^n em que n é o número de fósforo de ligação quiral para oligonucleotídeos nos quais outros centros quirais (por exemplo, centros quirais de carbono em açúcares) são quiralmemente controlados, em que cada um existe independentemente em uma configuração e apenas centros de fósforo de ligação quiral não são quiralmemente controlados).

[320] Certos dados que mostram propriedades e/ou atividades de composição de oligonucleotídeo quiralmemente controlada, por exemplo, composições de oligonucleotídeo de HTT quiralmemente controladas na diminuição do nível, atividade e/ou

expressão de um gene HTT ou um produto de gene do mesmo, são mostradas, por exemplo, na seção de Exemplos deste documento.

[321] Em algumas modalidades, a presente revelação fornece uma composição de oligonucleotídeo de HTT que compreende oligonucleotídeos que compreendem pelo menos um fósforo de ligação quiral. Em algumas modalidades, a presente revelação fornece uma composição de oligonucleotídeo de HTT que compreende oligonucleotídeos de HTT que compreendem pelo menos um fósforo de ligação quiral. Em algumas modalidades, a presente revelação fornece uma composição de oligonucleotídeo de HTT na qual os oligonucleotídeos de HTT compreendem uma ligação internucleotídica de fosforotioato quiralmente controlada, em que o fósforo de ligação tem uma configuração Rp. Em algumas modalidades, a presente revelação fornece uma composição de oligonucleotídeo de HTT na qual os oligonucleotídeos de HTT compreendem uma ligação internucleotídica de fosforotioato quiralmente controlada, em que o fósforo de ligação tem uma configuração Sp.

[322] Em algumas modalidades, em comparação com composições de oligonucleotídeo de referência, as composições de oligonucleotídeo quiralmente controladas fornecidas (por exemplo, composições de oligonucleotídeo de HTT quiralmente controladas) são surpreendentemente eficazes. Em algumas modalidades, efeitos biológicos desejados (por exemplo, conforme medido por níveis diminuídos de mRNA, proteínas, etc., cujos níveis são alvejados para redução) podem ser aprimorados em mais que 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50 ou 100 vezes (por exemplo, conforme medido por níveis restantes de mRNA, proteínas, etc.).

Em algumas modalidades, uma alteração é medida pela diminuição de um nível de mRNA indesejado em comparação com uma condição de referência. Em algumas modalidades, uma alteração é medida pelo aumento de um nível de mRNA desejado em comparação com uma condição de referência. Em algumas modalidades, uma alteração é medida pela diminuição de um nível de mRNA indesejado em comparação com uma condição de referência. Em algumas modalidades, uma condição de referência é a ausência de tratamento, por exemplo, por uma composição de oligonucleotídeo quiralmemente controlada. Em algumas modalidades, uma condição de referência é uma composição estereoraleatória correspondente de oligonucleotídeos que têm a mesma constituição.

[323] Em algumas modalidades, a presente revelação fornece uma composição de oligonucleotídeo quiralmemente controlada, por exemplo, uma composição de oligonucleotídeo de HTT quiralmemente controlada, em que o fósforo de ligação de pelo menos uma ligação internucleotídica quiralmemente controlada é *Sp*. Em algumas modalidades, a presente revelação fornece uma composição de oligonucleotídeo quiralmemente controlada, por exemplo, uma composição de oligonucleotídeo de HTT quiralmemente controlada, em que a maioria dos fósforos de ligação de ligações internucleotídicas quiralmemente controladas são *Sp*. Em algumas modalidades, cerca de 50%-100%, 55%-100%, 60%-100%, 65%-100%, 70%-100%, 75%-100%, 80%-100%, 85%-100%, 90%-100%, 55%-95%, 60%-95%, 65%-95%, ou cerca de 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 99% ou mais, de todas as ligações internucleotídicas quiralmemente controladas (ou de todas as ligações internucleotídicas quirais, ou de todas as ligações

internucleotídicas) são *Sp*. Em algumas modalidades, a presente revelação fornece uma composição de oligonucleotídeo quiralmemente controlada, por exemplo, uma composição de oligonucleotídeo de HTT quiralmemente controlada, em que a maioria das ligações internucleotídicas quirais são quiralmemente controladas e são *Sp* em seu fósforo de ligação. Em algumas modalidades, a presente revelação fornece uma composição de oligonucleotídeo quiralmemente controlada, por exemplo, uma composição de oligonucleotídeo de HTT quiralmemente controlada, em que cada ligação internucleotídica quiral é quiralmemente controlada e cada fósforo de ligação quiral é *Sp*. Em algumas modalidades, a presente revelação fornece uma composição de oligonucleotídeo quiralmemente controlada, por exemplo, composição de oligonucleotídeo de HTT quiralmemente controlada, em que pelo menos uma ligação internucleotídica quiralmemente controlada tem um fósforo de ligação *Rp*. Em algumas modalidades, a presente revelação fornece uma composição de oligonucleotídeo quiralmemente controlada, por exemplo, uma composição de oligonucleotídeo de HTT quiralmemente controlada, em que pelo menos uma ligação internucleotídica quiralmemente controlada compreende um fósforo de ligação *Rp* e pelo menos uma ligação internucleotídica quiralmemente controlada compreende um fósforo de ligação *Sp*.

[324] Em algumas modalidades, a presente revelação fornece uma composição de oligonucleotídeo quiralmemente controlada, em que pelo menos duas ligações internucleotídicas quiralmemente controladas têm estereoquímica de fósforo de ligação diferente e/ou modificações P diferentes em relação umas às outras, em que uma modificação P é uma modificação em um fósforo

de ligação. Em algumas modalidades, a presente revelação fornece uma composição de oligonucleotídeo quiralmemente controlada, em que pelo menos duas ligações internucleotídicas quiralmemente controladas têm estereoquímica diferente em relação umas às outras, e o modelo dos centros quirais de cadeia principal dos oligonucleotídeos é caracterizado por um modelo de repetição de estereoquímica alternativa.

[325] Em certas modalidades, a presente revelação fornece uma composição de oligonucleotídeo quiralmemente controlada que compreende uma pluralidade de oligonucleotídeos, em que dentro de cada um dos oligonucleotídeos pelo menos duas ligações internucleotídicas individuais têm modificações P diferentes em relação umas às outras. Em certas modalidades, a presente revelação fornece uma composição de oligonucleotídeo quiralmemente controlada que compreende uma pluralidade de oligonucleotídeos, em que dentro de cada um dos oligonucleotídeos pelo menos duas ligações internucleotídicas individuais têm modificações P diferentes em relação umas às outras, e cada um dos oligonucleotídeos compreende uma ligação de fosfato natural. Em certas modalidades, a presente revelação fornece uma composição de oligonucleotídeo quiralmemente controlada que compreende uma pluralidade de oligonucleotídeos, em que dentro de cada um dos oligonucleotídeos pelo menos duas ligações internucleotídicas individuais têm modificações P diferentes em relação umas às outras, e cada um dos oligonucleotídeos compreende uma ligação internucleotídica de fosforotioato. Em certas modalidades, a presente revelação fornece uma composição de oligonucleotídeo quiralmemente controlada que compreende uma

pluralidade de oligonucleotídeos, em que dentro de cada um dos oligonucleotídeos pelo menos duas ligações internucleotídicas individuais têm modificações P diferentes em relação umas às outras, e cada um dos oligonucleotídeos compreende uma ligação de fosfato natural e uma ligação internucleotídica de fosforotioato. Em certas modalidades, a presente revelação fornece uma composição de oligonucleotídeo quiralmente controlada que compreende uma pluralidade de oligonucleotídeos, em que dentro de cada um dos oligonucleotídeos pelo menos duas ligações internucleotídicas individuais têm modificações P diferentes em relação umas às outras, e cada um dos oligonucleotídeos compreende uma ligação internucleotídica de fosforotioato triéster. Em certas modalidades, a presente revelação fornece uma composição de oligonucleotídeo quiralmente controlada que compreende uma pluralidade de oligonucleotídeos, em que dentro de cada um dos oligonucleotídeos pelo menos duas ligações internucleotídicas individuais têm modificações P diferentes em relação umas às outras, e cada um dos oligonucleotídeos compreende uma ligação de fosfato natural e uma ligação internucleotídica de fosforotioato triéster. Em certas modalidades, a presente revelação fornece uma composição de oligonucleotídeo quiralmente controlada que compreende uma pluralidade de oligonucleotídeos, em que dentro de cada um dos oligonucleotídeos pelo menos duas ligações internucleotídicas individuais têm modificações P diferentes em relação umas às outras, e cada um dos oligonucleotídeos compreende uma ligação internucleotídica de fosforotioato e uma ligação internucleotídica de fosforotioato triéster.

[326] Em algumas modalidades, a presente revelação fornece uma composição de oligonucleotídeo quiralmemente controlada, por exemplo, uma composição de oligonucleotídeo de HTT quiralmemente controlada, que compreende uma pluralidade de oligonucleotídeos que compartilham uma sequência de base comum que é a sequência de base de um oligonucleotídeo de HTT revelado no presente documento, em que pelo menos uma ligação internucleotídica é quiralmemente controlada.

Estereoquímica e Modelos de Centros Quirais de Cadeia Principal

[327] Em contraste com as ligações de fosfato naturais, os fósforos de ligação de ligações internucleotídicas modificadas quirais, por exemplo, ligações internucleotídicas de fosforotioato, são quirais. Dentre outras coisas, a presente revelação fornece tecnologias (por exemplo, oligonucleotídeos, composições, métodos, etc.) que compreende o controle da estereoquímica do fósforo de ligação quiral em ligações internucleotídicas quirais. Em algumas modalidades, conforme demonstrado no presente documento, o controle da estereoquímica pode fornecer propriedades e/ou atividades melhoradas, incluindo estabilidade desejada, toxicidade reduzida, redução melhorada de ácidos nucleicos de HTT, etc. Em algumas modalidades, a presente revelação fornece modelos úteis de centros quirais de cadeia principal para oligonucleotídeos e/ou regiões dos mesmos, tal modelo é uma combinação de estereoquímica de cada fósforo de ligação quiral (R_p ou S_p) do fósforo de ligação quiral, indicação de cada fósforo de ligação aquiral (O_p , se houver), etc. de 5' para 3'. Em algumas modalidades, os modelos de centros quirais

de cadeia principal podem controlar modelos de clivagem de ácidos nucleicos de HTT quando os mesmos entram em contato com os oligonucleotídeos fornecidos ou composições dos mesmos em um sistema de clivagem (por exemplo, ensaio *in vitro*, células, tecidos, órgãos, organismos, indivíduos, etc.). Em algumas modalidades, os modelos de centros quirais de cadeia principal melhoram a eficácia de clivagem e/ou a seletividade de ácidos nucleicos de HTT quando os mesmos entram em contato com os oligonucleotídeos fornecidos ou composições dos mesmos em um sistema de clivagem.

[328] Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT (ou uma asa, núcleo, bloco ou qualquer porção do mesmo) pode compreender qualquer modelo de centros quirais descritos em qualquer um dentre: WO2017015555; WO2017192664; WO201200366; WO2011/034072; WO2014/010718; WO2015/108046; WO2015/108047; WO2015/108048; WO 2011/005761; WO 2011/108682; WO 2012/039448; WO 2018/067973; WO2005/028494; WO2005/092909; WO2010/064146; WO2012/073857; WO2013/012758; WO2014/010250; WO2014/012081; WO2015/107425; WO2017/015555; WO2017/015575; WO2017/062862; WO2017/160741; WO2017/192664; WO2017/192679; WO2017/210647; WO2018/022473; ou WO2018/098264, cujos modelos de centros quirais estão incorporados a título de referência.

[329] Em algumas modalidades, os oligonucleotídeos em uma composição de oligonucleotídeo quiralmemente controlada compreendem, cada um, pelo menos duas ligações internucleotídicas que têm estereoquímica diferente e/ou modificações P diferentes uma em relação à outra. Em algumas modalidades, pelo menos duas ligações internucleotídicas têm estereoquímica diferente uma em

relação à outra, e os oligonucleotídeos compreendem, cada um, um modelo de centros quirais de cadeia principal que compreende estereoquímica de fósforo de ligação alternada.

[330] Em algumas modalidades, uma ligação de triéster de fosforotioato compreende um auxiliar quiral, que, por exemplo, é usado para controlar a estereosseletividade de uma reação, por exemplo, uma reação de acoplamento em um ciclo de síntese de oligonucleotídeo de HTT. Em algumas modalidades, uma ligação triéster de fosforotioato não compreende um auxiliar quiral. Em algumas modalidades, uma ligação de triéster de fosforotioato é intencionalmente mantida até e/ou durante a administração da composição de oligonucleotídeo a um indivíduo.

[331] Em algumas modalidades, os oligonucleotídeos são ligados a um suporte sólido. Em algumas modalidades, um suporte sólido é um suporte para síntese de oligonucleotídeo. Em algumas modalidades, um suporte sólido compreende vidro. Em algumas modalidades, um suporte sólido é CPG (vidro de poro controlado). Em algumas modalidades, um suporte sólido é um polímero. Em algumas modalidades, um suporte sólido é poliestireno. Em algumas modalidades, o suporte sólido é Poliestireno Altamente Reticulado (HCP). Em algumas modalidades, o suporte sólido é o suporte híbrido do Vidro de Poro Controlado (CPG) e Poliestireno Altamente Reticulado (HCP). Em algumas modalidades, um suporte sólido é uma espuma de metal. Em algumas modalidades, um suporte sólido é uma resina. Em algumas modalidades, os oligonucleotídeos são clivados de um suporte sólido.

[332] Em algumas modalidades, a pureza, particularmente a pureza estereoquímica, e particularmente a pureza diastereomérica de muitos oligonucleotídeos e composições dos mesmos em que todos os outros centros quirais nos oligonucleotídeos menos os centros de fósforo de ligação quiral foram estereodefinidos (por exemplo, centros quirais de carbono nos açúcares, que são definidos em, por exemplo, fosforamiditas para síntese de oligonucleotídeo) pode ser controlada pela estereosseletividade (conforme entendido por aqueles versados na técnica, diastereosseletividade em muitos casos de síntese de oligonucleotídeo em que o oligonucleotídeo compreende mais do que um centro quiral) no fósforo de ligação quiral em etapas de acoplamento durante a formação de ligações internucleotídicas quirais. Em algumas modalidades, uma etapa de acoplamento tem uma estereosseletividade (diastereosseletividade quando há outros centros quirais) de 60% no fósforo de ligação. Após tal etapa de acoplamento, a nova ligação internucleotídica formada pode ser referida como tendo uma pureza estereoquímica de 60% (para oligonucleotídeos, tipicamente pureza diastereomérica em vista da existência de outros centros quirais). Em algumas modalidades, cada etapa de acoplamento tem independentemente uma estereosseletividade de pelo menos 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, ou 99,5%. Em algumas modalidades, cada etapa de acoplamento tem independentemente uma estereosseletividade de virtualmente 100%.

[333] Em algumas modalidades, uma etapa de acoplamento tem uma estereosseletividade de virtualmente 100% em que cada produto detectável da etapa de acoplamento analisado

por um método analítico (por exemplo, RMN, HPLC, etc.) tem a estereosseletividade pretendida. Em algumas modalidades, uma ligação internucleotídica quiralmemente controlada é tipicamente formada com uma estereosseletividade de pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99,5% ou virtualmente 100% (em algumas modalidades, pelo menos 90%; em algumas modalidades, pelo menos 95%; em algumas modalidades, pelo menos 96%; em algumas modalidades, pelo menos 97%; em algumas modalidades, pelo menos 98%; em algumas modalidades, pelo menos 99%). Em algumas modalidades, cada ligação internucleotídica quiralmemente controlada tem independentemente uma pureza estereoquímica (tipicamente pureza diastereomérica para oligonucleotídeos com múltiplos centros quirais) de pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99,5% ou virtualmente 100% (em algumas modalidades, pelo menos 90%; em algumas modalidades, pelo menos 95%; em algumas modalidades, pelo menos 96%; em algumas modalidades, pelo menos 97%; em algumas modalidades, pelo menos 98%; em algumas modalidades, pelo menos 99%) em seu fósforo de ligação quiral.

[334] Em algumas modalidades, pelo menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, ou 10 acoplamentos de um monômero (conforme entendido por aqueles versados na técnica, em muitas modalidades, uma fosforamidita para síntese de oligonucleotídeo) têm independentemente uma estereosseletividade menor do que cerca de 60%, 70%, 80%, 85%, ou 90% [para síntese de oligonucleotídeo, tipicamente diastereosseletividade em relação ao centro (ou centros) quiral de fósforo de ligação formado].

[335] Em algumas modalidades, uma pureza estereoquímica, por exemplo, pureza diastereomérica, é cerca de 60%-100%.

[336] Em algumas modalidades, os compostos da presente revelação (por exemplo, oligonucleotídeos, auxiliares quirais, etc.) compreendem múltiplos elementos quirais (por exemplo, múltiplos centros quirais de carbono e/ou fósforo (por exemplo, fósforo de ligação de ligações internucleotídicas quirais)). Em algumas modalidades, pelo menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou mais elementos quirais de um composto fornecido (por exemplo, um oligonucleotídeo de HTT) têm, cada um, independentemente uma pureza diastereomérica conforme descrito no presente documento.

[337] Conforme entendido por uma pessoa que tem habilidade comum na técnica, em algumas modalidades, a diastereosseletividade de um acoplamento ou a pureza diastereomérica de um centro de fósforo de ligação quiral pode ser avaliada através da diastereosseletividade de uma formação de dímero ou pureza de diastereomérica de um dímero preparado sob as mesmas condições ou condições comparáveis, em que o dímero tem os mesmos nucleosídeos 5' e 3' e ligação internucleotídica.

[338] Várias tecnologias podem ser utilizadas para identificar ou confirmar a estereoquímica de elementos quirais (por exemplo, a configuração do fósforo de ligação quiral) e/ou modelos de centros quirais de cadeia principal e/ou para avaliar a estereosseletividade (por exemplo, a diastereosseletividade de etapas de acoplamento na síntese de oligonucleotídeo) e/ou pureza estereoquímica (por exemplo, pureza diastereomérica de ligações

internucleotídicas, compostos (por exemplo, oligonucleotídeos), etc.). As tecnologias exemplificativas incluem RMN [por exemplo, 1D (unidimensional) e/ou 2D (bidimensional), ^1H - ^{31}P HETCOR (espectroscopia de correlação heteronuclear)], HPLC, RP-HPLC, espectroscopia de massa, LC-MS e clivagem das ligações internucleotídicas por nucleases estereoespecíficas, etc., que podem ser utilizadas individualmente ou em combinação. As nucleases úteis exemplificativas incluem benzonase, nuclease microcócica e svPDE (fosfodiesterase de veneno de cobra), que são específicas para determinadas ligações internucleotídicas com fósforo de ligação Rp (por exemplo, uma ligação de fosforotioato Rp); e nuclease P1, nuclease de feijão mungo e nuclease S1, que são específicas para ligações internucleotídicas com fósforo de ligação Sp (por exemplo, uma ligação de fosforotioato Sp). Sem desejar estar vinculado a nenhuma teoria particular, a presente revelação nota que, em pelo menos alguns casos, a clivagem de oligonucleotídeos por uma nuclease particular pode ser impactada por elementos estruturais, por exemplo, modificações químicas (por exemplo, modificações 2' de açúcares), sequências de bases ou contextos estereoquímicos. Por exemplo, observa-se que, em alguns casos, benzonase e nuclease microcócica, que são específicas para ligações internucleotídicas com fósforo de ligação Rp, não tiveram a capacidade para clivar uma ligação internucleotídica de fosforotioato Rp isolada flanqueada por ligações internucleotídicas de fosforotioato Sp.

[339] Em algumas modalidades, uma pluralidade de oligonucleotídeos de HTT compartilha a mesma constituição. Em

algumas modalidades, uma pluralidade de oligonucleotídeos de HTT é idêntica (o mesmo estereoisômero). Em algumas modalidades, uma composição de oligonucleotídeo quiralmemente controlada, por exemplo, uma composição de oligonucleotídeo de HTT quiralmemente controlada, é uma composição de oligonucleotídeo estereopura em que os oligonucleotídeos da pluralidade são idênticos (o mesmo estereoisômero), e a composição não contém quaisquer outros estereoisômeros. Aqueles versados na técnica entenderão que um ou mais outros estereoisômeros podem existir impurezas na medida em que processos, seletividades, purificações, etc. podem não alcançar completeza.

[340] Em algumas modalidades, uma composição fornecida é caracterizada pelo fato de que, quando a mesma entra em contato com um ácido nucleico de HTT [por exemplo, um transcrito de HTT (por exemplo, pré-mRNA, mRNA maduro, outros tipos de RNA, etc. que hibridizam com os oligonucleotídeos da composição)], níveis do ácido nucleico de HTT e/ou um produto codificado pelo mesmo (por exemplo, uma proteína) são reduzidos em comparação ao que é observado sob uma condição de referência. Em algumas modalidades, uma condição de referência é selecionada dentre o grupo que consiste na ausência da composição, presença de uma composição de referência e combinações das mesmas. Em algumas modalidades, uma condição de referência é a ausência da composição. Em algumas modalidades, uma condição de referência é a presença de uma composição de referência. Em algumas modalidades, uma composição de referência é uma composição cujos oligonucleotídeos não hibridizam com o ácido nucleico de HTT. Em algumas modalidades, uma condição de referência é uma

composição cujos oligonucleotídeos não compreendem uma sequência que é suficientemente complementar ao ácido nucleico de HTT. Em algumas modalidades, uma composição fornecida é uma composição de oligonucleotídeo quiralmemente controlada, e uma composição de referência é uma composição de oligonucleotídeo não quiralmemente controlada que é, de outro modo, idêntica, mas não é quiralmemente controlada (por exemplo, uma preparação racêmica de oligonucleotídeos da mesma constituição que os oligonucleotídeos (por exemplo, de uma pluralidade, de um tipo particular de oligonucleotídeo, etc.) na composição de oligonucleotídeo quiralmemente controlada).

[341] Conforme observado acima e entendido na técnica, em algumas modalidades, a sequência de base de um oligonucleotídeo de HTT pode se referir à identidade e/ou situação de modificação dos resíduos de nucleosídeo (por exemplo, de açúcar e/ou componentes de base, em relação a nucleotídeos de ocorrência natural modelo, tais como adenina, citosina, guanosina, timina e uracila) no oligonucleotídeo e/ou ao caráter de hibridização (isto é, a capacidade para hibridizar com resíduos complementares particulares) de tais resíduos.

[342] Conforme demonstrado no presente documento, os elementos estruturais de oligonucleotídeo (por exemplo, modelos de modificações de açúcar, ligações de cadeia principal, centros quirais de cadeia principal, modificações de fósforo de cadeia principal, etc.) e combinações dos mesmos podem fornecer propriedades e/ou bioatividades surpreendentemente melhoradas.

[343] Em algumas modalidades, as composições de oligonucleotídeo têm a capacidade para reduzir a expressão, nível

e/ou atividade de um gene HTT ou um produto de gene do mesmo. Em algumas modalidades, as composições de oligonucleotídeo têm a capacidade para redução na expressão, nível e/ou atividade de um gene HTT ou um produto de gene do mesmo bloqueando-se estericamente a tradução após o anelamento a um mRNA de HTT (por exemplo, pré-mRNA ou mRNA maduro), clivando-se o mRNA. Em algumas modalidades, as composições de oligonucleotídeo de HTT fornecidas têm a capacidade para reduzir a expressão, nível e/ou atividade de um gene HTT ou um produto de gene do mesmo. Em algumas modalidades, as composições de oligonucleotídeo de HTT fornecidas têm a capacidade para redução na expressão, nível e/ou atividade de um gene HTT ou um produto de gene do mesmo bloqueando-se estericamente a tradução após o anelamento a um mRNA de HTT, clivando-se mRNA de HTT (pré-mRNA ou mRNA maduro) e/ou alterando ou interferindo o splicing de mRNA.

[344] Em algumas modalidades, uma composição de oligonucleotídeo de HTT, por exemplo, uma composição de oligonucleotídeo de HTT, é uma preparação substancialmente pura de um único estereoisômero de oligonucleotídeo, por exemplo, um estereoisômero de oligonucleotídeo de HTT, em que os oligonucleotídeos na composição que não são do estereoisômero de oligonucleotídeo são impurezas do processo de preparação do dito estereoisômero de oligonucleotídeo, em alguns casos, após determinados procedimentos de purificação.

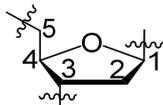
[345] Em algumas modalidades, a presente revelação fornece oligonucleotídeos e composições de oligonucleotídeo que são quiralmemente controlados e, em algumas modalidades, estereopuros. Por exemplo, em algumas modalidades, uma composição

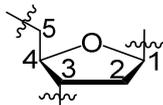
fornecida contém níveis não aleatórios ou controlados de um ou mais tipos de oligonucleotídeo individuais. Em algumas modalidades, os oligonucleotídeos do mesmo tipo de oligonucleotídeo são idênticos.

Açúcares

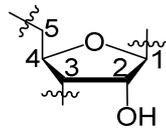
[346] Vários açúcares, incluindo açúcares modificados, podem ser utilizados de acordo com a presente revelação. Em algumas modalidades, a presente revelação fornece modificações de açúcar e modelos das mesmas opcionalmente em combinação com outros elementos estruturais (por exemplo, modificações de ligação internucleotídica e modelos das mesmas, modelo de centros quirais de cadeia principal das mesmas, etc.) que, quando incorporadas aos oligonucleotídeos, podem fornecer propriedades e/ou atividades melhoradas.

[347] Os nucleosídeos de ocorrência natural mais comuns compreendem açúcares de ribose (por exemplo, em RNA) ou açúcares de desoxirribose (por exemplo, em DNA) ligados às nucleobases adenosina (A), citosina (C), guanina (G), timina (T) ou uracila (U). Em algumas modalidades, um açúcar, por exemplo, vários açúcares em muitos oligonucleotídeos na Tabela 1 (a não ser que notado de outro modo), é um açúcar de DNA natural (em ácidos nucleicos ou oligonucleotídeos de DNA, que têm a estrutura



de , em que uma nucleobase é ligada à posição 1', e as posições 3' e 5' são conectadas às ligações internucleotídicas (conforme entendido por aqueles versados na técnica, se, na extremidade 5' de um oligonucleotídeo de HTT, a posição 5' puder

ser conectada a um grupo de extremidade 5' (por exemplo, -OH) e se, na extremidade 3' de um oligonucleotídeo de HTT, a posição 3' puder ser conectada a um grupo de extremidade 3' (por exemplo, -OH). Em algumas modalidades, um açúcar é um açúcar de RNA natural (em ácidos nucleicos ou oligonucleotídeos de RNA, que têm a



estrutura de O[C@H]1O[C@@H](O)[C@H](O)[C@@H]1O, em que uma nucleobase é ligada à posição 1', e as posições 3' e 5' são conectadas às ligações internucleotídicas (conforme entendido por aqueles versados na técnica, se, na extremidade 5' de um oligonucleotídeo de HTT, a posição 5' puder ser conectada a um grupo de extremidade 5' (por exemplo, -OH) e se, na extremidade 3' de um oligonucleotídeo de HTT, a posição 3' puder ser conectada a um grupo de extremidade 3' (por exemplo, -OH). Em algumas modalidades, um açúcar é um açúcar modificado em que o mesmo não é um açúcar de DNA natural ou um açúcar de RNA natural. Dentre outras coisas, os açúcares modificados podem fornecer estabilidade melhorada. Em algumas modalidades, os açúcares modificados podem ser utilizados para alterar e/ou otimizar uma ou mais características de hibridização. Em algumas modalidades, os açúcares modificados podem ser utilizados para alterar e/ou otimizar o reconhecimento de ácido nucleico de HTT. Em algumas modalidades, os açúcares modificados podem ser utilizados para otimizar a T_m . Em algumas modalidades, os açúcares modificados podem ser utilizados para melhorar as atividades de oligonucleotídeo.

[348] Os açúcares podem ser ligados a ligações internucleotídicas em várias posições. Como exemplos não

limitantes, as ligações internucleotídicas podem ser ligadas às posições 2', 3', 4' ou 5' dos açúcares. Em algumas modalidades, como mais comumente em ácidos nucleicos naturais, uma ligação internucleotídica conecta-se a um açúcar na posição 5' e a outro açúcar na posição 3'.

[349] Em algumas modalidades, um açúcar é um açúcar de DNA ou RNA natural opcionalmente substituído. Em algumas modalidades, um substituinte, um açúcar, açúcar modificado e/ou modificação de açúcar é um descrito nos documentos nº US 9394333, US 9744183, US 9605019, US 9982257, US 20170037399, US 20180216108, US 20180216107, US 9598458, WO 2017/062862, WO 2018/067973, WO 2017/160741, WO 2017/192679, WO 2017/210647, WO 2018/098264, WO 2018/022473, WO 2018/223056, WO 2018/223073, WO 2018/223081, WO 2018/237194, WO 2019/032607, WO2019/032612, WO 2019/055951 e/ou WO 2019/075357, os substituintes, modificações de açúcar e açúcares modificados de cada um dos quais estão independentemente incorporados ao presente documento a título de referência). Vários tais açúcares são utilizados na Tabela 1.

[350] Em algumas modalidades, um açúcar é um açúcar bicíclico. Em algumas modalidades, um açúcar é selecionado dentre açúcares de LNA, açúcares de BNA, açúcares cEt, etc.

[351] Em algumas modalidades, um açúcar é um açúcar de 2'-OMe, 2'-MOE, 2'-F, LNA (ácido nucleico bloqueado), ENA (ácido nucleico com ponte de etileno), BNA(NMe) (ácido nucleico com ponte de Metilamino), 2'-F ANA (2'-F arabinose), alfa-DNA (alfa-D-ribose), 2'/5' ODN (por exemplo, oligonucleotídeo ligado a 2'/5'), Inv (açúcar invertido, por exemplo, desoxirribose invertida), AmR (Amino-Ribose), ThioR (Tio-ribose), HNA (ácido

nucleico de hexose), CeNA (ácido nucleico de ciclo-hexeno) ou MOR (Morfolino).

[352] Em algumas modalidades, os oligonucleotídeos fornecidos compreendem um ou mais açúcares modificados. Em algumas modalidades, os oligonucleotídeos fornecidos compreendem um ou mais açúcares modificados e um ou mais açúcares naturais.

[353] Os exemplos de açúcares bicíclicos incluem LNA de alfa-L-metileno-óxi (4'-CH₂-O-2'), LNA de beta-D-metileno-óxi (4'-CH₂-O-2'), LNA de etileno-óxi (4' -(CH₂)₂-O-2'), LNA de amino-óxi (4' -CH₂-O-N(R)-2') e LNA de oxiamino (4'-CH₂-N(R)-O-2'). Em algumas modalidades, um açúcar bicíclico, por exemplo, um açúcar de LNA ou BNA, é um açúcar que tem pelo menos uma ponte entre dois carbonos de açúcar. Em algumas modalidades, um açúcar bicíclico em um nucleosídeo pode ter configurações estereoquímicas de alfa-L-ribofuranose ou beta-D-ribofuranose. Em algumas modalidades, um açúcar é um açúcar descrito no documento nº WO 1999014226. Em algumas modalidades, um açúcar bicíclico 4'-2' ou açúcar bicíclico 4' a 2' é um açúcar bicíclico que compreende um anel de furanose que compreende uma ponte que conecta o átomo de carbono 2' e o átomo de carbono 4' do anel de açúcar. Em algumas modalidades, um açúcar bicíclico, por exemplo, um açúcar de LNA ou BNA, compreende pelo menos uma ponte entre dois carbonos de açúcar pentofuranosila. Em algumas modalidades, um açúcar de LNA ou BNA compreende pelo menos uma ponte entre os carbonos de açúcar pentofuranosila 4' e 2'.

[354] Em algumas modalidades, um açúcar bicíclico pode ser adicionalmente definido por configuração isomérica.

[355] Certos açúcares modificados (por exemplo, açúcares bicíclicos que têm grupos de ponte 4' 2', tais como 4'-CH₂-O-2' e 4'-CH₂-S-2'), sua preparação e/ou usos são descritos em Kumar et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1998, 8, 2219-2222; WO 1999014226; etc. 2'-amino-BNAs, que podem fornecer conformacionalmente restrição e alta afinidade em alguns casos são descritos em, por exemplo, Singh et al., *J. Org. Chem.*, 1998, 63, 10035-10039. Adicionalmente, açúcares de 2'-amino- e 2'-metilamino-BNA e a estabilidade térmica de seus duplexes com fitas de RNA e DNA complementares foram anteriormente relatados.

[356] Em algumas modalidades, os açúcares são açúcares bicíclicos que têm uma ponte de hidrocarboneto, por exemplo, uma ponte de 4'-(CH₂)₃-2', ponte de 4'-CH=CH-CH₂-2', etc. (por exemplo, Freier et al., *Nucleic Acids Research*, 1997, 25(22), 4429-4443; Albaek et al., *J. Org. Chem.*, 2006, 71, 7731-7740; etc.). A preparação exemplificativa de tais açúcares bicíclicos e nucleosídeos juntamente com sua oligomerização e estudos bioquímicos foram relatados, por exemplo, em Srivastava et al., *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129(26), 8362-8379.

[357] Em algumas modalidades, um açúcar bicíclico é um açúcar de BNA de alfa-L-metileno-óxi (4'-CH₂-O-2'), BNA de beta-D-metileno-óxi (4'-CH₂-O-2'), BNA de etileno-óxi (4'-(CH₂)₂-O-2'), BNA de amino-óxi (4'-CH₂-O-N(R)-2'), BNA de oxiamino (4'-CH₂-N(R)-O-2'), BNA de metil(metileno-óxi) (4'-CH(CH₃)-O-2') (também denominado etila restringida ou cEt), BNA de metileno-tio (4'-CH₂-S-2'), BNA de metileno-amino (4'-CH₂-N(R)-2'), BNA de metil (4'-CH₂-CH(CH₃)-2') carbocíclico, BNA de propileno (4'-(CH₂)₃-2') carbocíclico ou BNA de vinila.

[358] Em algumas modalidades, uma modificação de açúcar é uma modificação descrita no documento nº US 9006198. Em algumas modalidades, um açúcar modificado é descrito no documento nº US 9006198. Em algumas modalidades, uma modificação de açúcar é uma modificação descrita nos documentos nº US 9394333, US 9744183, US 9605019, US 9982257, US 20170037399, US 20180216108, US 20180216107, US 9598458, WO 2017/062862, WO 2018/067973, WO 2017/160741, WO 2017/192679, WO 2017/210647, WO 2018/098264, WO 2018/022473, WO 2018/223056, WO 2018/223073, WO 2018/223081, WO 2018/237194, WO 2019/032607, WO2019/032612, WO 2019/055951 e/ou WO 2019/075357, as modificações de açúcar e açúcares modificados de cada um dos quais estão independentemente incorporados ao presente documento a título de referência.

[359] Em algumas modalidades, um açúcar modificado é um descrito nos documentos nº US 5658873, US 5118800, US 5393878, US 5514785, US 5627053, US 7034133;7084125, US 7399845, US 5319080, US 5591722, US 5597909, US 5466786, US 6268490, US 6525191, US 5519134, US 5576427, US 6794499, US 6998484, US 7053207, US 4981957, US 5359044, US 6770748, US 7427672, US 5446137, US 6670461, US 7569686, US 7741457, US 8022193, US 8030467, US 8278425, US 5610300, US 5646265, US 8278426, US 5567811, US 5700920, US 8278283, US 5639873, US 5670633, US 8314227, US 2008/0039618 ou US 2009/0012281.

[360] Em algumas modalidades, uma modificação de açúcar é 2'-OMe, 2'-MOE, 2'-LNA, 2'-F, 5'-vinila ou S-cEt. Em algumas modalidades, um açúcar modificado é um açúcar de FRNA, FANA ou morfolino. Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT compreende um análogo de ácido nucleico, por exemplo, GNA,

LNA, PNA, TNA, F-HNA (F-THP ou 3'-fluoro tetra-hidropirano), MNA (ácido nucleico de manitol, por exemplo, Leumann 2002 Bioorg. Med. Chem. 10: 841-854), ANA (ácido nucleico de anitol) ou morfolino, ou uma porção dos mesmos. Em algumas modalidades, uma modificação de açúcar substitui um açúcar natural por outra porção química cíclica ou acíclica. Os exemplos de tais porções químicas são amplamente conhecidos na técnica, por exemplo, aqueles usados em morfolino, ácidos nucleicos de glicol, etc. e podem ser utilizados de acordo com a presente revelação. Conforme entendido por aqueles versados na técnica, quando utilizadas com açúcares modificados, em algumas modalidades, as ligações internucleotídicas podem ser modificadas, por exemplo, como em morfolino, PNA, etc.

[361] Em algumas modalidades, um açúcar é um açúcar bicíclico modificado 6' que tem quiralidade (R) ou (S) na posição 6, por exemplo, aqueles descritos no documento nº US 7399845. Em algumas modalidades, um açúcar é um açúcar bicíclico modificado 5' que tem quiralidade (R) ou (S) na posição 5, por exemplo, aqueles descritos no documento nº US 20070287831.

[362] Em algumas modalidades, um açúcar modificado contém um ou mais substituintes na posição 2' (tipicamente um substituinte e frequentemente na posição axial) independentemente selecionado dentre -F; -CF₃, -CN, -N₃, -NO, -NO₂, -OR', -SR', ou -N(R')₂, em que cada R' é independentemente descrito na presente revelação; -O-(C₁-C₁₀ alquila), -S-(C₁-C₁₀ alquila), -NH-(C₁-C₁₀ alquila) ou -N(C₁-C₁₀ alquila)₂; -O-(C₂-C₁₀ alquenila), -S-(C₂-C₁₀ alquenila), -NH-(C₂-C₁₀ alquenila) ou -N(C₂-C₁₀ alquenila)₂; -O-(C₂-C₁₀ alquinila), -S-(C₂-C₁₀ alquinila), -NH-

(C₂-C₁₀ alquinila) ou -N(C₂-C₁₀ alquinila)₂; ou -O--(C₁-C₁₀ alquileno)-O--(C₁-C₁₀ alquila), -O-(C₁-C₁₀ alquileno)-NH-(C₁-C₁₀ alquila) ou -O-(C₁-C₁₀ alquileno)-NH(C₁-C₁₀ alquila)₂, -NH-(C₁-C₁₀ alquileno)-O-(C₁-C₁₀ alquila) ou -N(C₁-C₁₀ alquil)-(C₁-C₁₀ alquileno)-O-(C₁-C₁₀ alquila), em que cada um dentre a alquila, alquileno, alquenila e alquinila é independente e opcionalmente substituído. Em algumas modalidades, um substituinte é -O(CH₂)_nOCH₃, -O(CH₂)_nNH₂, MOE, DMAOE ou DMAEOE, em que n é de 1 a cerca de 10. Em algumas modalidades, a açúcar modificado é um descrito no documento nº WO 2001/088198; e Martin et al., Helv. Chim. Acta, 1995, 78, 486-504. Em algumas modalidades, um açúcar modificado compreende um ou mais grupos selecionados dentre um grupo silila substituído, um grupo de clivagem de RNA, um grupo repórter, um marcador fluorescente, um intercalador, um grupo para melhorar as propriedades farmacocinéticas de um ácido nucleico, um grupo para melhorar as propriedades farmacodinâmicas de um ácido nucleico ou outros substituintes que tenham propriedades similares. Em algumas modalidades, as modificações são feitas em uma ou mais dentre as posições 2', 3', 4' ou 5', incluindo a posição 3' do açúcar no nucleosídeo terminal 3' ou na posição 5' do nucleosídeo terminal 5'.

[363] Em algumas modalidades, o 2'-OH de uma ribose é substituído por um grupo selecionado dentre -F; -CF₃, -CN, -N₃, -NO, -NO₂, -OR', -SR', ou -N(R')₂, em que cada R' é independentemente descrito na presente revelação; -O-(C₁-C₁₀ alquila), -S-(C₁-C₁₀ alquila), -NH-(C₁-C₁₀ alquila) ou -N(C₁-C₁₀ alquila)₂; -O-(C₂-C₁₀ alquenila), -S-(C₂-C₁₀ alquenila), -NH-(C₂-C₁₀ alquenila) ou -N(C₂-C₁₀ alquenila)₂; -O-(C₂-C₁₀ alquinila), -S-

(C₂-C₁₀ alquinila), -NH-(C₂-C₁₀ alquinila) ou -N(C₂-C₁₀ alquinila)₂; ou -O--(C₁-C₁₀ alquilenos)-O--(C₁-C₁₀ alquila), -O-(C₁-C₁₀ alquilenos)-NH-(C₁-C₁₀ alquila) ou -O-(C₁-C₁₀ alquilenos)-NH(C₁-C₁₀ alquila)₂, -NH-(C₁-C₁₀ alquilenos)-O-(C₁-C₁₀ alquila) ou -N(C₁-C₁₀ alquil)-(C₁-C₁₀ alquilenos)-O-(C₁-C₁₀ alquila), em que cada um dentre a alquila, alquilenos, alquenila e alquinila é independente e opcionalmente substituído. Em algumas modalidades, o 2'-OH é substituído por -H (desoxirribose). Em algumas modalidades, o 2'-OH é substituído por -F. Em algumas modalidades, o 2'-OH é substituído por -OR'. Em algumas modalidades, o 2'-OH é substituído por -OMe. Em algumas modalidades, o 2'-OH é substituído por -OCH₂CH₂OMe.

[364] Em algumas modalidades, uma modificação de açúcar é uma modificação 2'. As modificações 2' comumente usadas incluem, porém sem limitação, 2'-OR¹, em que R¹ não é hidrogênio e é conforme descrito na presente revelação. Em algumas modalidades, uma modificação é 2'-OR, em que R é C₁₋₆ alifático opcionalmente substituído. Em algumas modalidades, uma modificação é 2'-OR, em que R é C₁₋₆ alquila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, uma modificação é 2'-OMe. Em algumas modalidades, uma modificação é 2'-MOE. Em algumas modalidades, uma modificação 2' é S-cEt. Em algumas modalidades, um açúcar modificado é um açúcar LNA. Em algumas modalidades, uma modificação 2' é -F. Em algumas modalidades, uma modificação 2' é FANA. Em algumas modalidades, uma modificação 2' é FRNA. Em algumas modalidades, uma modificação de açúcar é uma modificação 5', por exemplo, 5'-Me. Em algumas modalidades, uma modificação de açúcar altera o tamanho do anel de açúcar. Em algumas

modalidades, uma modificação de açúcar é a porção química de açúcar em FHNA.

[365] Em algumas modalidades, uma modificação de açúcar substitui uma porção química de açúcar por outra porção química cíclica ou acíclica. Os exemplos de tais porções químicas são amplamente conhecidos na técnica, incluindo, porém sem limitação, aqueles usados em morfolino (opcionalmente com sua ligação de fosforodiamidato), ácidos nucleicos de glicol, etc.

[366] Em algumas modalidades, um ou mais dos açúcares de um oligonucleotídeo de HTT são modificados. Em algumas modalidades, um açúcar modificado compreende uma modificação 2'. Em algumas modalidades, cada açúcar modificado compreende independentemente uma modificação 2'. Em algumas modalidades, uma modificação 2' é 2'-OR. Em algumas modalidades, uma modificação 2' é um 2'-OMe. Em algumas modalidades, uma modificação 2' é um 2'-MOE. Em algumas modalidades, uma modificação 2' é uma modificação de açúcar LNA. Em algumas modalidades, uma modificação 2' é 2'-F. Em algumas modalidades, cada modificação de açúcar é independentemente uma modificação 2'. Em algumas modalidades, cada modificação de açúcar é independentemente 2'-OR ou 2'-F. Em algumas modalidades, cada modificação de açúcar é independentemente 2'-OR ou 2'-F, em que R¹ é C₁₋₆ alquila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, cada modificação de açúcar é independentemente 2'-OR ou 2'-F, em que pelo menos um é 2'-F. Em algumas modalidades, cada modificação de açúcar é independentemente 2'-OR ou 2'-F, em que R¹ é C₁₋₆ alquila opcionalmente substituída, e em que pelo menos um é 2'-OR. Em algumas modalidades, cada modificação de

açúcar é independentemente 2'-OR ou 2'-F, em que pelo menos um é 2'-F, e pelo menos um é 2'-OR. Em algumas modalidades, cada modificação de açúcar é independentemente 2'-OR ou 2'-F, em que R¹ é C₁₋₆ alquila opcionalmente substituída, e em que pelo menos um é 2'-F, e pelo menos um é 2'-OR. Em algumas modalidades, cada modificação de açúcar é independentemente 2'-OR. Em algumas modalidades, cada modificação de açúcar é independentemente 2'-OR, em que R¹ é C₁₋₆ alquila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, cada modificação de açúcar é 2'-OMe. Em algumas modalidades, cada modificação de açúcar é 2'-MOE. Em algumas modalidades, cada modificação de açúcar é independentemente 2'-OMe ou 2'-MOE. Em algumas modalidades, cada modificação de açúcar é independentemente 2'-OMe, 2'-MOE ou um açúcar de LNA.

[367] Em algumas modalidades, um açúcar modificado é um açúcar ENA opcionalmente substituído. Em algumas modalidades, um açúcar é um descrito em, por exemplo, Seth et al., J Am Chem Soc. 27 de outubro de 2010; 132(42): 14942-14950. Em algumas modalidades, um açúcar modificado é um açúcar em XNA (ácido xenonucleico), por exemplo, arabinose, anidro-hexitol, treose, 2'fluoroarabinose ou ciclo-hexeno.

[368] Os açúcares modificados incluem porções químicas ciclobutila ou ciclopentila no lugar de um açúcar pentofuranosila. Os exemplos representativos de tais açúcares modificados incluem aqueles descritos nos documentos n° US 4.981.957, US 5.118.800, US 5.319.080 ou US 5.359.044. Em algumas modalidades, o átomo de oxigênio dentro do anel de ribose é substituído por nitrogênio, enxofre, selênio ou carbono. Em algumas modalidades, -O- é substituído por -N(R')-, -S-, -Se- ou

-C(R')₂-. Em algumas modalidades, um açúcar modificado é uma ribose modificada em que o átomo de oxigênio dentro do anel ribose é substituído por nitrogênio, e em que o nitrogênio é opcionalmente substituído por um grupo alquila (por exemplo, metila, etila, isopropila, etc.).

[369] Um exemplo não limitante de açúcares modificados é glicerol, que é parte dos ácidos nucleicos de glicerol (GNAs), por exemplo, conforme descrito em Zhang, R et al., J. Am. Chem. Soc., 2008, 130, 5846-5847; Zhang L, et al., J. Am. Chem. Soc., 2005, 127, 4174-4175 e Tsai CH et al., PNAS, 2007, 14598-14603.

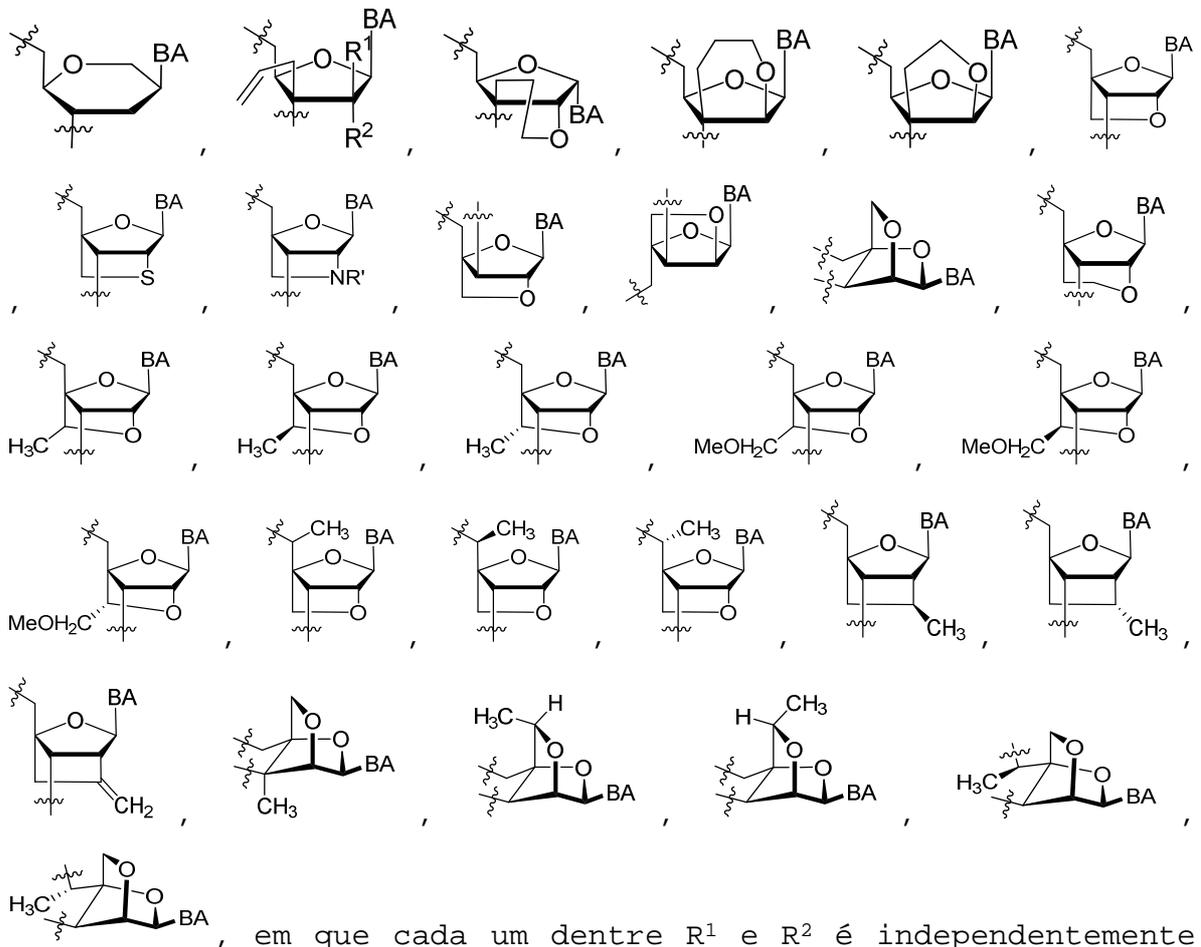
[370] Um ácido nucleico flexível (FNA) é baseado em um acetal amina misturado de formil glicerol, por exemplo, conforme descrito em Joyce GF et al., PNAS, 1987, 84, 4398-4402 e Heuberger BD e Switzer C, J. Am. Chem. Soc., 2008, 130, 412-413.

[371] Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT, e/ou um nucleosídeo modificado do mesmo, compreende um açúcar ou açúcar modificado descrito nos documentos n°: WO 2018/022473, WO 2018/098264, WO 2018/223056, WO 2018/223073, WO 2018/223081, WO 2018/237194, WO 2019/032607, WO 2019/055951 e/ou WO 2019/075357, os açúcares e açúcares modificados de cada um dos quais estão independentemente incorporados ao presente documento a título de referência.

[372] Em algumas modalidades, um ou mais grupos hidroxila em um açúcar são opcional e independentemente substituídos por halogênio, R' -N(R')₂, -OR' ou -SR', em que cada R' é independentemente descrito na presente revelação.

[373] Em algumas modalidades, um nucleosídeo modificado é qualquer nucleosídeo modificado descrito nos documentos n°: WO 2018/022473, WO 2018/098264, WO 2018/223056, WO 2018/223073, WO 2018/223081, WO 2018/237194, WO 2019/032607, WO 2019/055951, e/ou WO 2019/075357, os nucleosídeos modificados de cada um dos quais estão independentemente incorporados ao presente documento a título de referência.

[374] Em algumas modalidades, um nucleosídeo modificado compreende um açúcar modificado e tem a estrutura de



-H, -F, -OMe, -MOE ou C₁₋₆ alquila opcionalmente substituída, R' é conforme descrito na presente revelação, e BA é uma nucleobase conforme descrito na presente revelação. Em algumas modalidades, um açúcar é um açúcar de tal nucleosídeo. Em algumas modalidades, um açúcar é um açúcar de 2'-tio-LNA, HNA, beta-D-oxi-LNA, beta-D-tio-LNA, beta-D-amino-LNA, xilo-LNA, alfa-L-LNA, ENA, beta-D-ENA, metilfosfonato-LNA, (R, S)-cEt, (R)-cEt, (S)-cEt, (R, S)-cMOE, (R)-cMOE, (S)-cMOE, (R, S)-5'-Me-LNA, (R)-5'-Me-LNA, (S)-5'-Me-LNA, (S)-Me cLNA, metileno-cLNA, 3'-metil-alfa-L-LNA, (R)-6'-metil-alfa-L-LNA, (S)-5'-metil-alfa-L-LNA ou (R)-5'-Me-alfa-L-LNA. Os açúcares modificados exemplificativos são adicionalmente descritos nos documentos nº WO 2008/101157, WO 2007/134181, WO 2016/167780 ou US 20050130923.

[375] Açúcares modificados, seus métodos de preparação, usos, etc. que podem ser utilizados de acordo com a presente revelação incluem aqueles descritos em qualquer um dentre: A. Eschenmoser, *Science* (1999), 284:2118; M. Bohringer et al., *Helv. Chim. Acta* (1992), 75:1416-1477; M. Egli et al., *J. Am. Chem. Soc.* (2006), 128(33):10847-56; A. Eschenmoser in *Chemical Synthesis: Gnosis to Prognosis*, C. Chatgililoglu e V. Sniekus, Ed., (Kluwer Academic, Netherlands, 1996), página 293; K.-U. Schoning et al., *Science* (2000), 290:1347-1351; A. Eschenmoser et al., *Helv. Chim. Acta* (1992), 75:218; J. Hunziker et al., *Helv. Chim. Acta* (1993), 76:259; G. Otting et al., *Helv. Chim. Acta* (1993), 76:2701; K. Groebke et al., *Helv. Chim. Acta* (1998), 81:375; ou A. Eschenmoser, *Science* (1999), 284:2118. Açúcares modificados e métodos dos mesmos podem também ser encontrados em Verma, S. et al. *Annu. Rev. Biochem.* 1998, 67,

99-134 e as referências no mesmo. Os açúcares modificados por 2'-fluoro e métodos são descritos em, por exemplo, Kawasaki et al., *J. Med. Chem.*, 1993, 36, 831- 841); os açúcares modificados por 2'-MOE e métodos são descritos em, por exemplo, Martin, P. *Helv. Chim. Acta* 1996, 79, 1930-1938; e os açúcares de LNA e métodos são descritos em, por exemplo, Wengel, J. *Acc. Chem. Res.* 1999, 32, 301-310. Em algumas modalidades, os açúcares modificados e métodos dos mesmos são aqueles descritos no documento nº WO 2012/030683. Os açúcares modificados úteis e métodos dos mesmos são também descritos em Gryaznov, S; Chen, J.-K. *J. Am. Chem. Soc.* 1994, 116, 3143; Hendrix et al. 1997 *Chem. Eur. J.* 3: 110; Hyrup et al. 1996 *Bioorg. Med. Chem.* 4: 5; Jepsen et al. 2004 *Oligo.* 14: 130-146; Jones et al. *J. Org. Chem.* 1993, 58, 2983; Koizumi et al. 2003 *Nuc. Acids Res.* 12: 3267-3273; Koshkin et al. 1998 *Tetrahedron* 54: 3607-3630; Kumar et al. 1998 *Bioo. Med. Chem. Lett.* 8: 2219-2222; Lauritsen et al. 2002 *Chem. Comm.* 5 530-531; Lauritsen et al. 2003 *Bioo. Med. Chem. Lett.* 13: 253-256; Mesmaeker et al. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 1994, 33, 226; Morita et al. 2001 *Nucl. Acids Res. Supp.* 1: 241-242; Morita et al. 2002 *Bioo. Med. Chem. Lett.* 12: 73-76; Morita et al. 2003 *Bioo. Med. Chem. Lett.* 2211-2226; Nielsen et al. 1997 *Chem. Soc. Rev.* 73; Nielsen et al. 1997 *J. Chem. Soc. Perkins Transl.* 1: 3423-3433; Obika et al. 1997 *Tetrahedron Lett.* 38 (50): 8735-8; Obika et al. 1998 *Tetrahedron Lett.* 39: 5401-5404; Pallan et al. 2012 *Chem. Comm.* 48: 8195-8197; Petersen et al. 2003 *TRENDS Biotech.* 21: 74-81; Rajwanshi et al. 1999 *Chem. Commun.* 1395-1396; Schultz et al. 1996 *Nucleic Acids Res.* 24: 2966; Seth et al. 2009 *J. Med. Chem.* 52: 10-13; Seth et al. 2010

J. Med. Chem. 53: 8309-8318; Seth et al. 2010 J. Org. Chem. 75: 1569-1581; Seth et al. 2012 Bioo. Med. Chem. Lett. 22: 296-299; Seth et al. 2012 Mol. Ther-Nuc. Acids. 1, e47; Seth, Punit P; Siwkowski, Andrew; Allerson, Charles R; Vasquez, Guillermo; Lee, Sam; Prakash, Thazha P; Kinberger, Garth; Migawa, Michael T; Gaus, Hans; Bhat, Balkrishen; et al. From Nucleic Acids Symposium Series (2008), 52(1), 553-554; Singh et al. 1998 Chem. Comm. 1247-1248; Singh et al. 1998 J. Org. Chem. 63: 10035-39; Singh et al. 1998 J. Org. Chem. 63: 6078-6079; Sorensen 2003 Chem. Comm. 2130-2131; Ts'o et al. Ann. N. Y. Acad. Sci. 1988, 507, 220; Van Aerschot et al. 1995 Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 34: 1338; e Vasseur et al. J. Am. Chem. Soc. 1992, 114, 4006. Certos açúcares bicíclicos, sua preparação e usos que podem ser utilizados de acordo com a presente revelação incluem os documentos nº WO 2007090071 e WO 2016/079181.

[376] Em algumas modalidades, um açúcar modificado é uma pentose ou hexose opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, um açúcar modificado é uma pentose opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, um açúcar modificado é uma hexose opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, um açúcar modificado é uma ribose ou hexitol opcionalmente substituído. Em algumas modalidades, um açúcar modificado é uma ribose opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, um açúcar modificado é um hexitol opcionalmente substituído.

[377] Em algumas modalidades, uma modificação de açúcar é 5'-vinila (R ou S), 5'-metila (R ou S), 2'-SH, 2'-F, 2'-OCH₃, 2'-OCH₂CH₃, 2'-OCH₂CH₂F ou 2'-O(CH₂)₂₀CH₃. Em algumas modalidades, um substituinte na posição 2', por exemplo, uma

modificação 2', é alila, amino, azido, tio, O-alila, O-C₁-C₁₀ alquila, OCF₃, OCH₂F, O(CH₂)₂SCH₃, O(CH₂)₂-O-N(R_m)(R_n), O-CH₂-C(=O)-N(R_m)(R_n), e O-CH₂-C(=O)-N(R₁)-(CH₂)₂-N(R_m)(R_n), em que cada alila, amino e alquila é opcionalmente substituído, e cada um dentre R₁, R_m e R_n é independentemente R' conforme descrito na presente revelação. Em algumas modalidades, cada um dentre R₁, R_m e R_n é independentemente -H ou C₁-C₁₀ alquila opcionalmente substituída.

[378] Certos açúcares bicíclicos são descritos em, por exemplo, Chattopadhyaya et al., J. Org. Chem., 2009, 74, 118-134, WO 2008154401, WO 2009006478, Srivastava et al., J. Am. Chem. Soc., 2007, 129(26) 8362-8379; Frieden et al., Nucleic Acids Research, 2003, 21, 6365-6372; Elayadi et al., Curr. Opinion Inverts. Drugs, 2001, 2, 558-561; Braasch et al., Chem. Biol., 2001, 8, 1-7; Oram et al., Curr. Opinion Mol Ther., 2001, 3, 239-243; Wahlestedt et al., Proc. Natl Acad. Sci. U. S. A., 2000, 97, 5633-5638; Singh et al., Chem. Commun., 1998, 4, 455-456; Koshkin et al., Tetrahedron, 1998, 54, 3607-3630; Kumar et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 1998, 8, 2219-2222; Singh et al., J. Org. Chem., 1998, 63, 10035-10039; US 7399845; US 7053207; US 7034133; US 6794499; US 6770748; US 6670461; US 6525191; US 6268490; US 7741457; US 8501805; US 8546556; US 20080039618; US 20070287831; US 20040171570; WO 2007134181; WO 2005021570; WO 2004106356; WO 2009006478; WO 2008154401; WO 2008150729; etc.

[379] Em algumas modalidades, um açúcar é um açúcar de THP ou tetra-hidropirano. Em algumas modalidades, um nucleosídeo modificado é nucleosídeo de tetra-hidropirano ou nucleosídeo de THP que é um nucleosídeo que tem um açúcar de

tetra-hidropirano com seis membros substituído por um resíduo de pentofuranosila em nucleosídeos naturais típicos. Açúcares e/ou nucleosídeos de THP incluem aqueles usados em ácido nucleico de hexitol (HNA), ácido nucleico de anitol (ANA), ácido nucleico de manitol (MNA) (por exemplo, Leumann, *Bioorg. Med. Chem.*, 2002, 10, 841-854) ou fluoro HNA (F-HNA).

[380] Em algumas modalidades, os açúcares compreendem anéis que têm mais do que 5 átomos e/ou mais do que um heteroátomo, por exemplo, açúcares de morfolino que são descritos em, por exemplo, Braasch et al., *Biochemistry*, 2002, 41, 4503-4510; US 5698685; US 5166315; US 5185444; US 5034506; etc.).

[381] Como aqueles versados na técnica vão verificar, as modificações de açúcares, nucleobases, ligações internucleotídicas, etc. podem e são frequentemente utilizadas em combinação com oligonucleotídeos, por exemplo, consultar vários oligonucleotídeos na Tabela 1. Por exemplo, uma combinação de modificação de açúcar e modificação de nucleobase são nucleosídeos modificados 2'-F (açúcar) 5-metila (nucleobase). Consultar o documento nº WO 2008101157 para exemplos adicionais. Em algumas modalidades, uma combinação é a substituição de um átomo de oxigênio de anel de ribosila por S e substituição na posição 2' (por exemplo, conforme descrito no documento nº US 20050130923), ou substituição 5' de um açúcar bicíclico (por exemplo, consultar o documento nº WO 2007134181, em que um nucleosídeo bicíclico 4'-CH₂-O-2' é adicionalmente substituído na posição 5' por um grupo 5'-metila ou 5'-vinila).

[382] Em algumas modalidades, os oligonucleotídeos fornecidos compreendem um ou mais nucleosídeos de ciclo-hexenila modificados, que são um nucleosídeo que tem uma ciclo-hexenila com seis membros no lugar do resíduo pentofuranosila em nucleosídeos de ocorrência natural. Os nucleosídeos de ciclo-hexenila exemplificativos e preparação e usos dos mesmos são descritos, por exemplo, no documento nº WO 2010036696; Robeyns et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 2008, 130(6), 1979-1984; Horvath et al., *Tetrahedron Letters*, 2007, 48, 3621-3623; Nauwelaerts et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, 129(30), 9340-9348; Gu et al., *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids*, 2005, 24(5-7), 993-998; Nauwelaerts et al., *Nucleic Acids Research*, 2005, 33(8), 2452-2463; Robeyns et al., *Acta Crystallographica, Seção F: Structural Biology and Crystallization Communications*, 2005, F61(6), 585-586; Gu et al., *Tetrahedron*, 2004, 60(9), 2111-2123; Gu et al., *Oligonucleotides*, 2003, 13(6), 479-489; Wang et al., *J. Org. Chem.*, 2003, 68, 4499-4505; Verbeure et al., *Nucleic Acids Research*, 2001, 29(24), 4941-4947; Wang et al., *J. Org. Chem.*, 2001, 66, 8478-82; Wang et al., *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids*, 2001, 20(4-7), 785-788; Wang et al., *J. Am. Chem.*, 2000, 122, 8595-8602; WO 2006047842; WO 2001049687; etc.

[383] Muitos sistemas de anéis monocíclicos, bicíclicos e tricíclicos são adequados como substitutos de açúcar (açúcares modificados) e podem ser utilizados de acordo com a presente revelação. Consultar, por exemplo, Leumann, *Christian J. Bioorg. & Med. Chem.*, 2002, 10, 841-854. Tais sistemas de anéis podem passar por várias substituições adicionais para melhorar ainda mais suas propriedades e/ou atividades.

[384] Em algumas modalidades, um açúcar modificado 2' é um açúcar furanosila modificado na posição 2'. Em algumas modalidades, uma modificação 2' é halogênio, -R' (em que R' não é -H), -OR' (em que R' não é -H), -SR', -N(R')₂, -CH₂-CH=CH₂ opcionalmente substituído, alquenila opcionalmente substituído ou alquinila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, uma modificação 2' é selecionada dentre -O[(CH₂)_nO]_mCH₃, -O(CH₂)_nNH₂, -O(CH₂)_nCH₃, -O(CH₂)_nF, -O(CH₂)_nONH₂, -OCH₂C(=O)N(H)CH₃ e -O(CH₂)_nON[(CH₂)_nCH₃]₂, em que cada n e m é independentemente de 1 a cerca de 10. Em algumas modalidades, um modificação 2' é C₁-C₁₂ alquila opcionalmente substituída, alquenila opcionalmente substituída, alquinila opcionalmente substituída, alcarila opcionalmente substituída, aralquila opcionalmente substituída, -O-alcarila opcionalmente substituída, -O-aralquila opcionalmente substituída, -SH, -SCH₃, -OCN, -Cl, -Br, -CN, -F, -CF₃, -OCF₃, -SOCH₃, -SO₂CH₃, -ONO₂, -NO₂, -N₃, -NH₂, heterocicloalquila opcionalmente substituída, heterocicloalcarila opcionalmente substituída, aminoalquilamino opcionalmente substituído, polialquilamino opcionalmente substituído, silila substituída, um grupo repórter, um intercalador, um grupo para melhorar as propriedades farmacocinéticas, um grupo para melhorar as propriedades farmacodinâmicas e outros substituintes. Em algumas modalidades, uma modificação 2' é uma modificação 2'-MOE (por exemplo, consultar Baker et al., J. Biol. Chem., 1997, 272, 11944-12000). Em alguns casos, uma modificação 2'-MOE foi relatada como tendo afinidade de ligação melhorada em comparação a açúcares não modificados e a alguns outros nucleosídeos modificados, tais como

2'-O-metila, 2'-O-propila e 2'-O-aminopropila. Os oligonucleotídeos que têm a modificação 2'-MOE foram também relatados como tendo a capacidade para inibir a expressão de gene com recursos promissores para uso *in vivo* (consultar, por exemplo, Martin, *Helv. Chim. Acta*, 1995, 78, 486-504; Altmann et al., *Chimia*, 1996, 50, 168-176; Altmann et al., *Biochem. Soc. Trans.*, 1996, 24, 630-637; e Altmann et al., *Nucleosides Nucleotides*, 1997, 16, 917-926; etc.).

[385] Em algumas modalidades, um açúcar ou nucleosídeo modificado 2' ou substituído 2' é um açúcar ou nucleosídeo que compreende um substituinte na posição 2' do açúcar que é diferente de -H (tipicamente não considerado como um substituinte) ou -OH. Em algumas modalidades, um açúcar modificado 2' é um açúcar bicíclico que compreende uma ponte que conecta dois átomos de carbono do anel de açúcar em que um dos quais é o carbono 2'. Em algumas modalidades, uma modificação 2' é sem ponte, por exemplo, alila, amino, azido, tio, -O-alila opcionalmente substituída, -O-C₁-C₁₀ alquila opcionalmente substituída, -OCF₃, -O(CH₂)₂OCH₃, 2'-O(CH₂)₂SCH₃, -O(CH₂)₂ON(R_m)(R_n) ou -OCH₂C(=O)N(R_m)(R_n), em que cada um dentre R_m e R_n é independentemente -H ou C₁-C₁₀ alquila opcionalmente substituída.

[386] Certos açúcares modificados, sua preparação e usos são descritos nos documentos nº US 4981957, US 5118800, US 5319080, US 5359044, US 5393878, US 5446137, US 5466786, US 5514785, US 5519134, US 5567811, US 5576427, US 5591722, US 5597909, US 5610300, US 5627053, US 5639873, US 5646265, US 5670633, US 5700920, US 5792847, US 6600032 e WO 2005121371.

[387] Em algumas modalidades, um açúcar é o açúcar de N-metanocarba, LNA, cMOE BNA, cEt BNA, α -L-LNA ou análogos relacionados, HNA, Me-ANA, MOE-ANA, Ara-FHNA, FHNA, R-6'-Me-FHNA, S-6'-Me-FHNA, ENA ou c-ANA. Em algumas modalidades, a ligação internucleotídica modificada é C3-amida (por exemplo, açúcar que tem a modificação de amida ligada a C3', Mutisya et al. 2014 Nucleic Acids Res. 1 de junho de 2014; 42(10): 6542-6551), formacetal, tioformacetal, MMI [por exemplo, metileno(metilimino), Peoc'h et al. 2006 Nucleosides and Nucleotides 16 (7-9)], uma ligação de PMO (morfolino ligado a fosforodiamidato) (que conecta dois açúcares) ou uma ligação de PNA (ácido nucleico de peptídeo). Em algumas modalidades, exemplos de ligações internucleotídicas e/ou açúcares são descritos em Allerson et al. 2005 J. Med. Chem. 48: 901-4; BMCL 2011 21: 1122; BMCL 2011 21: 588; BMCL 2012 22: 296; Chattopadhyaya et al. 2007 J. Am. Chem. Soc. 129: 8362; Chem. Bio. Chem. 2013 14: 58; Curr. Prot. Nucl. Acids Chem. 2011 1.24.1; Egli et al. 2011 J. Am. Chem. Soc. 133: 16642; Hendrix et al. 1997 Chem. Eur. J. 3: 110; Hyrup et al. 1996 Bioorg. Med. Chem. 4: 5; Imanishi 1997 Tet. Lett. 38: 8735; J. Am. Chem. Soc. 1994, 116, 3143; J. Med. Chem. 2009 52: 10; J. Org. Chem. 2010 75: 1589; Jepsen et al. 2004 Oligo. 14: 130-146; Jones et al. J. Org. Chem. 1993, 58, 2983; Jung et al. 2014 ACIEE 53: 9893; Kodama et al. 2014 AGDS; Koizumi 2003 BMC 11: 2211; Koizumi et al. 2003 Nuc. Acids Res. 12: 3267-3273; Koshkin et al. 1998 Tetrahedron 54: 3607-3630; Kumar et al. 1998 Bioorg. Med. Chem. Lett. 8: 2219-2222; Lauritsen et al. 2002 Chem. Comm. 5 530-531; Lauritsen et al. 2003 Bioorg. Med. Chem. Lett. 13: 253-256; Lima et al. 2012

Cell 150: 883-894; Mesmaeker et al. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 1994, 33, 226; Migawa et al. 2013 *Org. Lett.* 15: 4316; Mol. Ther. Nucl. Acids 2012 1: e47; Morita et al. 2001 *Nucl. Acids Res. Suppl.* 1: 241-242; Morita et al. 2002 *Bioo. Med. Chem. Lett.* 12: 73-76; Morita et al. 2003 *Bioo. Med. Chem. Lett.* 2211-2226; Murray et al. 2012 *Nucl. Acids Res.* 40: 6135; Nielsen et al. 1997 *Chem. Soc. Rev.* 73; Nielsen et al. 1997 *J. Chem. Soc. Perkins Transl.* 1: 3423-3433; Obika et al. 1997 *Tetrahedron Lett.* 38 (50): 8735-8; Obika et al. 1998 *Tetrahedron Lett.* 39: 5401-5404; Obika et al. 2008 *J. Am. Chem. Soc.* 130: 4886; Obika et al. 2011 *Org. Lett.* 13: 6050; Oestergaard et al. 2014 *JOC* 79: 8877; Pallan et al. 2012 *Biochem.* 51: 7; Pallan et al. 2012 *Chem. Comm.* 48: 8195-8197; Petersen et al. 2003 *TRENDS Biotech.* 21: 74-81; Prakash et al. 2010 *J. Med. Chem.* 53: 1636; Prakash et al. 2015 *Nucl. Acids Res.* 43: 2993-3011; Prakash et al. 2016 *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 26: 2817-2820; Rajwanshi et al. 1999 *Chem. Commun.* 1395-1396; Schultz et al. 1996 *Nucleic Acids Res.* 24: 2966; Seth et al. 2008 *Nucl. Acid Sym. Ser.* 52: 553; Seth et al. 2009 *J. Med. Chem.* 52: 10-13; Seth et al. 2010 *J. Am. Chem. Soc.* 132: 14942; Seth et al. 2010 *J. Med. Chem.* 53: 8309-8318; Seth et al. 2010 *J. Org. Chem.* 75: 1569-1581; Seth et al. 2011 *BMCL* 21: 4690; Seth et al. 2012 *Bioo. Med. Chem. Lett.* 22: 296-299; Seth et al. 2012 *Mol. Ther-Nuc. Acids.* 1, e47; Seth et al., *Nucleic Acids Symposium Series (2008)*, 52(1), 553-554; Singh et al. 1998 *Chem. Comm.* 1247-1248; Singh et al. 1998 *J. Org. Chem.* 63: 10035-39; Singh et al. 1998 *J. Org. Chem.* 63: 6078-6079; Sorensen 2003 *Chem. Comm.* 2130-2131; Starrup et al. 2010 *Nucl. Acids Res.* 38: 7100; Swayze et al. 2007 *Nucl. Acids Res.* 35: 687; Ts'o et al.

Ann. N. Y. Acad. Sci. 1988, 507, 220; Van Aerschot et al. 1995 Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 34: 1338; Vasseur et al. J. Am. Chem. Soc. 1992, 114, 4006; WO 2007090071; WO 2016079181; US 6326199; US 6066500; ou US 6440739.

[388] Vários açúcares adicionais úteis para preparar oligonucleotídeos ou análogos dos mesmos são conhecidos na técnica e podem ser utilizados de acordo com a presente revelação.

Nucleobases

[389] Várias nucleobases podem ser utilizadas nos oligonucleotídeos fornecidos de acordo com a presente revelação. Em algumas modalidades, uma nucleobase é uma nucleobase natural, aquelas de ocorrência mais comum sendo A, T, C, G e U. Em algumas modalidades, uma nucleobase é uma nucleobase modificada em que a mesma não é A, T, C, G ou U. Em algumas modalidades, uma nucleobase é A, T, C, G ou U opcionalmente substituída, ou um tautômero substituído de A, T, C, G ou U. Em algumas modalidades, uma nucleobase é A, T, C, G ou U opcionalmente substituída, por exemplo, 5mC, 5-hidroximetil C, etc. Em algumas modalidades, uma nucleobase é A, T, C, G ou U alquila-substituída. Em algumas modalidades, uma nucleobase é A. Em algumas modalidades, uma nucleobase é T. Em algumas modalidades, uma nucleobase é C. Em algumas modalidades, uma nucleobase é G. Em algumas modalidades, uma nucleobase é U. Em algumas modalidades, uma nucleobase é 5mC. Em algumas modalidades, uma nucleobase é A, T, C, G ou U substituída. Em algumas modalidades, uma nucleobase é um tautômero substituído de A, T, C, G ou U. Em algumas modalidades, a substituição protege determinados grupos funcionais nas

nucleobases para minimizar reações indesejadas durante a síntese de oligonucleotídeo. As tecnologias adequadas para proteção de nucleobase na síntese de oligonucleotídeo são amplamente conhecidas na técnica e podem ser utilizadas de acordo com a presente revelação. Em algumas modalidades, as nucleobases modificadas melhoram as propriedades e/ou atividades dos oligonucleotídeos. Por exemplo, em muitos casos, 5mC pode ser utilizada no lugar de C para modular determinados efeitos biológicos indesejados, por exemplo, respostas imunológicas. Em algumas modalidades, ao determinar a identidade de sequência, uma nucleobase substituída que tem o mesmo modelo de ligação a hidrogênio é tratada como a mesma que a nucleobase não substituída, por exemplo, 5mC pode ser tratada igual à C [por exemplo, um oligonucleotídeo de HTT que tem 5mC no lugar de C (por exemplo, AT5mCG) é considerado como tendo a mesma sequência de base que um oligonucleotídeo de HTT que tem C na localização (ou localizações) correspondente (por exemplo, ATCG)].

[390] Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT compreende uma ou mais A, T, C, G ou U. Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT compreende uma ou mais A, T, C, G ou U opcionalmente substituídas. Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT compreende uma ou mais 5-metilcitidinas, 5-hidroximetilcitidinas, 5-formilcitosinas ou 5-carboxilcitosinas. Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT compreende uma ou mais 5-metilcitidinas. Em algumas modalidades, cada nucleobase em um oligonucleotídeo de HTT é selecionada dentre o grupo que consiste em A, T, C, G e U opcionalmente substituídas e tautômeros opcionalmente

substituídos de A, T, C, G e U. Em algumas modalidades, cada nucleobase em um oligonucleotídeo de HTT são A, T, C, G e U opcionalmente protegidas. Em algumas modalidades, cada nucleobase em um oligonucleotídeo de HTT é A, T, C, G ou U opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, cada nucleobase em um oligonucleotídeo de HTT é selecionada dentre o grupo que consiste em A, T, C, G, U e 5mC.

[391] Em algumas modalidades, uma nucleobase é 2AP ou DAP opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, uma nucleobase é 2AP opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, uma nucleobase é DAP opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, uma nucleobase é 2AP. Em algumas modalidades, uma nucleobase é DAP.

[392] Conforme entendido por aqueles versados na técnica, várias nucleobases são conhecidas na técnica e podem ser utilizadas de acordo com a presente revelação, por exemplo, aquelas descritas nos documentos n° US 9394333, US 9744183, US 9605019, US 9982257, US 20170037399, US 20180216108, US 20180216107, US 9598458, WO 2017/062862, WO 2018/067973, WO 2017/160741, WO 2017/192679, WO 2017/210647, WO 2018/098264, WO 2018/022473, WO 2018/223056, WO 2018/223073, WO 2018/223081, WO 2018/237194, WO 2019/032607, WO2019/032612, WO 2019/055951 e/ou WO 2019/075357, o açúcar, base e modificações de ligação internucleotídica de cada um dos quais estão independentemente incorporados ao presente documento a título de referência. Em algumas modalidades, as nucleobases são protegidas e úteis para a síntese de oligonucleotídeo.

[393] Em algumas modalidades, uma nucleobase é uma nucleobase natural ou uma nucleobase modificada derivada de uma nucleobase natural. Os exemplos incluem uracila, timina, adenina, citosina e guanina que têm opcionalmente seus respectivos grupos amino protegidos por grupos protetores de acila, 2-fluorouracila, 2-fluorocitosina, 5-bromouracila, 5-iodouracila, 2,6-diaminopurina, azacitosina, análogos de pirimidina, tais como pseudoisocitosina e pseudouracila e outras nucleobases modificadas, tais como purinas 8-substituídas, xantina ou hipoxantina (as duas últimas sendo os produtos de degradação natural). Certos exemplos de nucleobases modificadas são reveladas em Chiu e Rana, RNA, 2003, 9, 1034-1048, Limbach et al. Nucleic Acids Research, 1994, 22, 2183-2196 e Revankar e Rao, Comprehensive Natural Products Chemistry, volume 7, 313. Em algumas modalidades, uma nucleobase modificada é uracila, timina, adenina, citosina ou guanina substituída. Em algumas modalidades, uma nucleobase modificada é uma substituição funcional, por exemplo, em termos de ligação ao hidrogênio e/ou pareamento de bases, de uracila, timina, adenina, citosina ou guanina. Em algumas modalidades, uma nucleobase é uracila, timina, adenina, citosina, 5-metilcitosina, ou guanina opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, uma nucleobase é uracila, timina, adenina, citosina, 5-metilcitosina ou guanina.

[394] Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT fornecido compreende uma ou mais 5-metilcitosinas. Em algumas modalidades, a presente revelação fornece um oligonucleotídeo de HTT cuja sequência de base é revelada no presente documento, por exemplo, na Tabela 1, em que cada T pode

ser independentemente substituído por U e vice-versa, e cada citosina é opcional e independentemente substituída por 5-metilcitosina ou vice-versa. Conforme entendido por aqueles versados na técnica, em algumas modalidades, 5mC pode ser tratada como C em relação à sequência de base de um oligonucleotídeo de HTT - tal oligonucleotídeo compreende uma modificação de nucleobase na posição C (por exemplo, consultar os vários oligonucleotídeos na Tabela 1). Na descrição dos oligonucleotídeos, tipicamente a não ser que observado de outro modo, nucleobases, açúcares e ligações internucleotídicas não são modificados. Por exemplo, em vários oligonucleotídeos no presente documento, Aeo, Geo, Teo, m5Ceo são modificados conforme indicado (A, G, T ou C modificadas, que são, cada uma, modificada por 2'-MOE; e adicionalmente modificação de 5-metila para m5Ceo); C, T, G e A são desoxirribonucleosídeos não modificados que compreendem as nucleobases C, T, G e A, respectivamente (por exemplo, conforme comumente ocorrendo no DNA natural, nenhuma modificação de açúcar ou base); m indica a modificação 2'-OMe (por exemplo, mA é A modificada com 2'-OMe; mU é U modificada com 2'-OMe; etc.); e cada ligação internucleotídica, a não ser que observado de outro modo, é independentemente uma ligação de fosfato natural (por exemplo, ligações de fosfato naturais entre ...Aeom5Ceo...); e cada ligação internucleotídica de fosforotioato Sp é representada por * S (ou *S); cada ligação internucleotídica de fosforotioato Rp é representada por * R (ou *R), e uma ligação internucleotídica de fosforotioato estereoaleatória é representada por *.

[395] Em algumas modalidades, uma base modificada é adenina, citosina, guanina, timina ou uracila opcionalmente substituída ou um tautômero das mesmas. Em algumas modalidades, uma nucleobase modificada é uma adenina, citosina, guanina, timina ou uracila modificada por uma ou mais modificações pelas quais:

(1) uma nucleobase é modificada por um ou mais grupos opcionalmente substituídos independentemente selecionados dentre acila, halogênio, amino, azida, alquila, alquenila, alquinila, arila, heteroalquila, heteroalquenila, heteroalquinila, heterociclila, heteroarila, carboxila, hidroxila, biotina, avidina, estreptavidina, silila substituída, e combinações das mesmas;

(2) um ou mais átomos de uma nucleobase são independentemente substituídos por um átomo diferente selecionado dentre carbono, nitrogênio e enxofre;

(3) uma ou mais ligações duplas em uma nucleobase são independentemente hidrogenadas; ou

(4) um ou mais anéis arila ou heteroarila são independentemente inseridos em uma nucleobase.

[396] Em algumas modalidades, uma nucleobase modificada é uma nucleobase modificada conhecida na técnica, por exemplo, o documento nº WO2017/210647. Em algumas modalidades, as nucleobases modificadas são nucleobases de tamanho expandido em que um ou mais anéis de arila e/ou heteroarila, tais como anéis de fenila, foram adicionados. Certos exemplos de nucleobases modificadas, incluindo substituições de nucleobase, são descritos no catálogo Glen Research (Glen Research, Sterling,

Virginia); Krueger AT et al., Acc. Chem. Res., 2007, 40, 141-150; Kool, ET, Acc. Chem. Res., 2002, 35, 936-943; Benner S.A., et al., Nat. Rev. Genet., 2005, 6, 553-543; Romesberg, F.E., et al., Curr. Opin. Chem. Biol., 2003, 7, 723-733; ou Hirao, I., Curr. Opin. Chem. Biol., 2006, 10, 622-627. Em algumas modalidades, uma nucleobase de tamanho expandido é uma nucleobase de tamanho expandido descrita, por exemplo, no documento nº WO2017/210647. Em algumas modalidades, as nucleobases modificadas são porções químicas, tais como anéis derivados de corrina ou porfirina. Certas substituições de base derivadas de porfirina foram descritas em, por exemplo, Morales-Rojas, H e Kool, ET, Org. Lett., 2002, 4, 4377-4380. Em algumas modalidades, um anel derivado de porfirina é um anel derivado de porfirina descrito, por exemplo, no documento nº WO2017/219647. Em algumas modalidades, uma nucleobase modificada é uma nucleobase modificada descrita, por exemplo, no documento nº WO2017/219647. Em algumas modalidades, uma nucleobase modificada é fluorescente. Os exemplos de tais nucleobases modificadas fluorescentes incluem fenantreno, pireno, estilbeno, isoxantina, isozantopteterina, terfenila, tertiofeno, benzo-tertiofeno, coumarina, lumazina, estilbeno aglutinado, benzo-uracila, nafto-uracila etc. e aqueles descritos, por exemplo, no documento nº WO2017/210647. Em algumas modalidades, uma nucleobase ou nucleobase modificada é selecionada dentre: C5-propina T, C5-propina C, C5-Tiazol, fenoxazina, 2-tio-timina, 5-triazolilfenil-timina, diaminopurina e N2-aminopropilguanina.

[397] Em algumas modalidades, uma nucleobase modificada é selecionada dentre pirimidinas 5-substituídas, 6-

azapirimidinas, pirimidinas substituídas por alquila ou alquinila, purinas substituídas por alquila e purinas substituídas por N-2, N-6 e O-6. Em certas modalidades, as nucleobases modificadas são selecionadas dentre 2-aminopropiladenina, 5-hidroximetil citosina, xantina, hipoxantina, 2-aminoadenina, 6-N-metilguanina, 6-N-metiladenina, 2-propiladenina, 2-tiouracila, 2-tiotimina e 2-tiocitosina, 5-propinila ($-C\equiv C-CH_3$) uracila, 5-propinilcitosina, 6-azouracila, 6-azocitosina, 6-azotimina, 5-ribosiluracila (pseudouracila), 4-tiouracila, 8-halo, 8-amino, 8-tiol, 8-tioalquila, 8-hidroxila, 8-aza e outras purinas 8-substituídas, 5-halo, particularmente 5-bromo, 5-trifluorometila, 5-halouracila e 5-halocitosina, 7-metilguanina, 7-metiladenina, 2-F-adenina, 2-aminoadenina, 7-deazaguanina, 7-deaza-adenina, 3-deazaguanina, 3-deaza-adenina, 6-N-benzoiladenina, 2-N-isobutirilguanina, 4-N-benzoilcitosina, 4-N-benzoiluracila, 5-metil 4-N-benzoilcitosina, 5-metil 4-N-benzoiluracila, bases universais, bases hidrofóbicas, bases indiscriminadas, bases com tamanho expandido e bases fluoradas. Em algumas modalidades, as nucleobases modificadas são pirimidinas tricíclicas, tais como 1,3-diazafenoxazina-2-ona, 1,3-diazafenotiazina-2-ona e 9-(2-aminoetoxi)-1,3-diazafenoxazina-2-ona (grampo G). Em algumas modalidades, as nucleobases modificadas são aquelas em que a base de purina ou pirimidina é substituída por outros heterociclos, por exemplo, 7-deaza-adenina, 7-deazaguanosina, 2-aminopiridina ou 2-piridona. Em algumas modalidades, as nucleobases modificadas são aquelas reveladas no documento nº US 3687808, The Concise Enciclopedia Of Polymer Science And Engineering, Kroschwitz,

J.I., Ed., John Wiley & Sons, 1990, 858-859; Englisch et al., *Angewandte Chemie, International Edition*, 1991, 30, 613; Sanghvi, Y.S., Capítulo 15, *Antisense Research and Applications*, Crooke, S.T. e Lebleu, B., Eds., CRC Press, 1993, 273-288; ou nos Capítulos 6 e 15, *Antisense Drug Technology*, Crooke S.T., Ed., CRC Press, 2008, 163-166 e 442-443.

[398] Em algumas modalidades, as nucleobases modificadas e métodos das mesmas são aqueles descritos nos documentos nº US 20030158403, US 3687808, US 4845205, US 5130302, US 5134066, US 5 175273, US 5367066, US 5432272, US 5434257, US 5457187, US 5459255, US 5484908, US 5502177, US 5525711, US 5552540, US 5587469, US 5594 121, US 5596091, US 5614617, US 5645985, US 5681941, US 5750692, US 5763588, US 5830653 ou US 6005096.

[399] Em algumas modalidades, uma nucleobase modificada é substituída. Em algumas modalidades, uma nucleobase modificada é substituída de modo que a mesma contenha, por exemplo, heteroátomos, grupos alquila, ou porções químicas de ligação conectados às porções químicas fluorescentes, porções químicas de biotina ou avidina, ou outras proteínas ou peptídeos. Em algumas modalidades, uma nucleobase modificada é uma "base universal" que não é uma nucleobase no sentido mais clássico, mas que funciona similarmente a uma nucleobase. Um exemplo de uma base universal é 3-nitropirrol.

[400] Em algumas modalidades, nucleosídeos que podem ser utilizados em tecnologias fornecidas compreendem nucleobases modificadas e/ou açúcares modificados, por exemplo, 4-acetilcitidina; 5-(carboxi-hidroxilmetil)uridina; 2'-O-

metilcitidina; 5-carboximetilaminometil-2-tiouridina; 5-carboximetilaminometiluridina; di-hidrouridina; 2'-O-metilpseudouridina; beta,D-galactosilqueosina; 2'-O-metilguanosina; N⁶-isopenteniladenosina; 1-metiladenosina; 1-metilpseudouridina; 1-metilguanosina; 1-metilinosina; 2,2-dimetilguanosina; 2-metiladenosina; 2-metilguanosina; N⁷-metilguanosina; 3-metil-citidina; 5-metilcitidina; 5-hidroxi-metilcitidina; 5-formilcitosina; 5-carboxilcitosina; N⁶-metiladenosina; 7-metilguanosina; 5-metilaminoetiluridina; 5-metoxiaminometil-2-tiouridina; beta,D-mannosilqueosina; 5-metoxicarbonilmetiluridina; 5-metoxiuridina; 2-metiltio-N⁶-isopenteniladenosina; N-((9-beta,D-ribofuranosil-2-metiltiopurina-6-il)carbamoil)treonina; N-((9-beta,D-ribofuranosilpurina-6-il)-N-metilcarbamoil)treonina; metil éster de ácido uridina-5-oxiacético; ácido uridina-5-oxiacético (v); pseudouridina; queosina; 2-tiocitidina; 5-metil-2-tiouridina; 2-tiouridina; 4-tiouridina; 5-metiluridina; 2'-O-metil-5-metiluridina; e 2'-O-metiluridina.

[401] Em algumas modalidades, uma nucleobase, por exemplo, uma nucleobase modificada compreende uma ou mais porções químicas de ligação à biomolécula como, por exemplo, anticorpos, fragmentos de anticorpo, biotina, avidina, estreptavidina, ligantes receptores ou porções químicas quelantes. Em outras modalidades, uma nucleobase é 5-bromouracila, 5-iodouracila ou 2,6-diaminopurina. Em algumas modalidades, uma nucleobase compreende substituição com uma porção química fluorescente ou de ligação à biomolécula. Em algumas modalidades, um substituinte

é uma porção química fluorescente. Em algumas modalidades, um substituinte é biotina ou avidina.

[402] Determinados exemplos de nucleobases e métodos relacionados são descritos nos documentos US 3687808, 4845205, US 513030, US 5134066, US 5175273, US 5367066, US 5432272, US 5457187, US 5457191, US 5459255, US 5484908, US 5502177, US 5525711, US 5552540, US 5587469, US 5594121, US 5596091, US 5614617, US 5681941, US 5750692, US 6015886, US 6147200, US 6166197, US 6222025, US 6235887, US 6380368, US 6528640, US 6639062, US 6617438, US 7045610, US 7427672 ou US 7495088.

[403] Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT compreende uma nucleobase, açúcar, nucleosídeo e/ou ligação internucleotídica que é descrito em qualquer um dentre: Gryaznov, S; Chen, J.-K. J. Am. Chem. Soc. 1994, 116, 3143; Hendrix et al. 1997 Chem. Eur. J. 3: 110; Hyrup et al. 1996 Bioorg. Med. Chem. 4: 5; Jepsen et al. 2004 Oligo. 14: 130-146; Jones et al. J. Org. Chem. 1993, 58, 2983; Koizumi et al. 2003 Nuc. Acids Res. 12: 3267-3273; Koshkin et al. 1998 Tetrahedron 54: 3607-3630; Kumar et al. 1998 Bioorg. Med. Chem. Lett. 8: 2219-2222; Lauritsen et al. 2002 Chem. Comm. 5 530-531; Lauritsen et al. 2003 Bioorg. Med. Chem. Lett. 13: 253-256; Mesmaeker et al. Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 1994, 33, 226; Morita et al. 2001 Nucl. Acids Res. Suppl. 1: 241-242; Morita et al. 2002 Bioorg. Med. Chem. Lett. 12: 73-76; Morita et al. 2003 Bioorg. Med. Chem. Lett. 2211-2226; Nielsen et al. 1997 Chem. Soc. Rev. 73; Nielsen et al. 1997 J. Chem. Soc. Perkins Transl. 1: 3423-3433; Obika et al. 1997 Tetrahedron Lett. 38 (50): 8735-8; Obika et al. 1998

Tetrahedron Lett. 39: 5401-5404; Pallan et al. 2012 Chem. Comm. 48: 8195-8197; Petersen et al. 2003 TRENDS Biotech. 21: 74-81; Rajwanshi et al. 1999 Chem. Commun. 1395-1396; Schultz et al. 1996 Nucleic Acids Res. 24: 2966; Seth et al. 2009 J. Med. Chem. 52: 10-13; Seth et al. 2010 J. Med. Chem. 53: 8309-8318; Seth et al. 2010 J. Org. Chem. 75: 1569-1581; Seth et al. 2012 Bioo. Med. Chem. Lett. 22: 296-299; Seth et al. 2012 Mol. Ther-Nuc. Acids. 1, e47; Seth, Punit P; Siwkowski, Andrew; Allerson, Charles R; Vasquez, Guillermo; Lee, Sam; Prakash, Thazha P; Kinberger, Garth; Migawa, Michael T; Gaus, Hans; Bhat, Balkrishen; et al. From Nucleic Acids Symposium Series (2008), 52(1), 553-554; Singh et al. 1998 Chem. Comm. 1247-1248; Singh et al. 1998 J. Org. Chem. 63: 10035-39; Singh et al. 1998 J. Org. Chem. 63: 6078-6079; Sorensen 2003 Chem. Comm. 2130-2131; Ts'o et al. Ann. N. Y. Acad. Sci. 1988, 507, 220; Van Aerschot et al. 1995 Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 34: 1338; Vasseur et al. J. Am. Chem. Soc. 1992, 114, 4006; WO 2007090071; ou WO 2016/079181; Feldman et al. 2017 J. Am. Chem. Soc. 139: 11427-11433, Feldman et al. 2017 Proc. Natl. Acad. Sci. USA 114: E6478-E6479, Hwang et al. 2009 Nucl. Acids Res. 37: 4757-4763, Hwang et al. 2008 J. Am. Chem. Soc. 130: 14872-14882, Lavergne et al. 2012 Chem. Eur. J. 18: 1231-1239, Lavergne et al. 2013 J. Am. Chem. Soc. 135: 5408-5419, Ledbetter et al. 2018 J. Am. Chem. Soc. 140: 758-765, Malyshev et al. 2009 J. Am. Chem. Soc. 131: 14620-14621, Seo et al. 2009 Chem. Bio. Chem. 10: 2394-2400, por exemplo, d3FB, análogos de d2Py, d2Py, d3MPy, d4MPy, d5MPy, d34DMPy, d35DMPy, d45DMPy, d5FM, d5PrM, d5SICS, dFEMO, dMMO2, dNaM, dNM01, dTPT3, nucleotídeos com açúcares 2'-azido, 2'-cloro, 2'-amino ou arabinose,

nucleotídeos de isocarbostirila, naptila e azaindol, e modificações e derivados e versões funcionalizadas dos mesmos, por exemplo, aquelas nas quais o açúcar compreende uma 2'-modificação e/ou outra modificação, e derivados de dMMO2 com substituintes de meta-cloro, bromo, iodo, metila ou propinila.

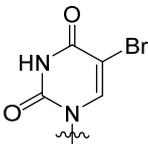
[404] Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT compreende uma nucleobase ou nucleobase modificada como descrito nos documentos: WO 2018/022473, WO 2018/098264, WO 2018/223056, WO 2018/223073, WO 2018/223081, WO 2018/237194, WO 2019/032607, WO 2019/055951, e/ou WO 2019/075357, US 5552540, US 6222025, US 6528640, US 4845205, US 5681941, US 5750692, US 6015886, US 5614617, US 6147200, US 5457187, US 6639062, US 7427672, US 5459255, US 5484908, US 7045610, US 3687808, US 5502177, US 5525711 6235887, US 5175273, US 6617438, US 5594121, US 6380368, US 5367066, US 5587469, US 6166197, US 5432272, US 7495088, US 5134066, ou US 5596091, US 2011/0294124, US 2015/0211006, US 2015/0197540, WO 2015/107425, WO 2017/192679, WO 2018/022473, WO 2018/098264, WO 2018/223056, WO 2018/223073, WO 2018/223081, WO 2018/237194, WO 2019/032607, WO 2019/055951 e/ou WO 2019/075357, cujas bases e nucleobases modificadas são independentemente incorporadas no presente documento por referência.

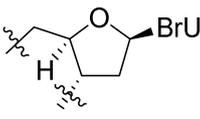
[405] Em algumas modalidades, uma nucleobase compreende pelo menos um anel opcionalmente substituído que compreende um átomo de anel de heteroátomo. Em algumas modalidades, uma nucleobase compreende pelo menos um anel opcionalmente substituído que compreende um átomo de anel de nitrogênio. Em algumas modalidades, tal anel é aromático. Em

algumas modalidades, uma nucleobase é ligada a um açúcar através de um heteroátomo. Em algumas modalidades, uma nucleobase é ligada a um açúcar através de um átomo de nitrogênio. Em algumas modalidades, uma nucleobase é ligada a um açúcar através de um átomo de nitrogênio de anel.

[406] Em algumas modalidades, uma nucleobase é um resíduo base de purina opcionalmente substituído. Em algumas modalidades, uma nucleobase é um resíduo base de purina protegido. Em algumas modalidades, uma nucleobase é um resíduo de adenina opcionalmente substituído. Em algumas modalidades, uma nucleobase é um resíduo de adenina protegido. Em algumas modalidades, uma nucleobase é um resíduo de guanina opcionalmente substituído. Em algumas modalidades, uma nucleobase é um resíduo de guanina protegido. Em algumas modalidades, uma nucleobase é um resíduo de citosina opcionalmente substituído. Em algumas modalidades, uma nucleobase é um resíduo de citosina protegido. Em algumas modalidades, uma nucleobase é um resíduo de timina opcionalmente substituído. Em algumas modalidades, uma nucleobase é um resíduo de timina protegido. Em algumas modalidades, uma nucleobase é um resíduo de uracila opcionalmente substituído. Em algumas modalidades, uma nucleobase é um resíduo de uracila protegido. Em algumas modalidades, uma nucleobase é um resíduo de 5-metilcitosina opcionalmente substituído. Em algumas modalidades, uma nucleobase é um resíduo de 5-metilcitosina protegido.

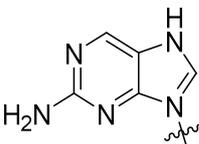
[407] Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT compreende BrdU, que é uma unidade de nucleosídeo em que

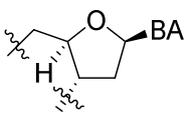
a nucleobase é BrU () e o açúcar é 2-desoxirribose

(conforme amplamente encontrado no DNA natural) ().

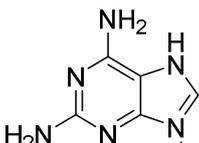
[408] Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT compreende d2AP, DAP e/ou dDAP:

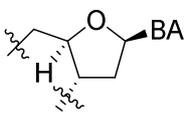
d2AP: uma unidade de nucleosídeo em que a nucleobase é

2-amino purina (, 2AP) e em que o açúcar é 2-desoxirribose (conforme amplamente encontrado no DNA natural;

2'-desóxi (d)) (, BA = 2AP);

dDAP: uma unidade de nucleosídeo em que a nucleobase é

2,6-diamino purina (, DAP) e em que o açúcar é 2-desoxirribose (conforme amplamente encontrado no DNA natural;

2'-desóxi (d)) (, BA = DAP).

Porções Químicas Adicionais

[409] Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo, por exemplo, um oligonucleotídeo de HTT, compreende uma ou mais

porções químicas adicionais. Várias porções químicas adicionais, por exemplo, porções químicas de alvejamento, porções químicas de carboidrato, porções químicas de lipídio, etc. são conhecidas a técnica e podem ser utilizadas de acordo com a presente revelação para modular propriedades e/ou atividades de oligonucleotídeos fornecidos, por exemplo, estabilidade, meia-vida, atividades, entrega, propriedades farmacodinâmicas, propriedades farmacocinéticas, etc. Em algumas modalidades, determinadas porções químicas adicionais facilitam a entrega de oligonucleotídeos a células, tecidos e/ou órgãos desejados, incluindo, porém sem limitação, as células do sistema nervoso central. Em algumas modalidades, certas porções químicas adicionais facilitam a internalização de oligonucleotídeos. Em algumas modalidades, certas porções químicas adicionais aumentam a estabilidade de oligonucleotídeo. Em algumas modalidades, a presente revelação fornece tecnologias para incorporar várias porções químicas adicionais em oligonucleotídeos.

[410] Supostamente, HTT é expressado em todas as células, com as concentrações mais altas sendo encontradas no cérebro e testículos, com quantidades moderadas no fígado, coração e pulmões. Em várias modalidades, uma porção química adicional conjugada para um oligonucleotídeo de HTT permite a entrega aumentada a e/ou entrada em uma célula em cérebro, testículos, fígado, coração ou pulmões. A proteína ou mRNA de HTT foi detectada supostamente em tecidos de: adrenal, apêndice, medula óssea, cérebro, cólon, duodeno, endométrio, esôfago, gordura, vesícula biliar, coração, rim, fígado, pulmão, linfonodo, ovário, pâncreas, placenta, próstata, glândula

salivar, pele, intestino delgado, baço, estômago, testículos, tireoide e bexiga urinária. Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT compreende uma porção química adicional que demonstra entrega aumentada a e/ou atividade em um tecido em comparação com um oligonucleotídeo de referência, por exemplo, um oligonucleotídeo de referência que não tem a porção química adicional, mas é, de outro modo, idêntico.

[411] Em algumas modalidades, exemplos não limitantes de porções químicas adicionais incluem porções químicas de carboidrato, porções químicas de alvejamento, etc., que, quando incorporadas em oligonucleotídeos, podem aprimorar uma ou mais propriedades. Em algumas modalidades, uma porção química adicional é selecionada a partir de: porções químicas de glicose, GluNAc (N-acetil amina glucosamina) e anisamida. Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo fornecido pode compreender duas ou mais porções químicas adicionais, em que as porções químicas adicionais são idênticas ou não idênticas, ou são da mesma categoria (por exemplo, porção química de carboidrato, porção química de açúcar, porção química de alvejamento, etc.) ou não são da mesma categoria.

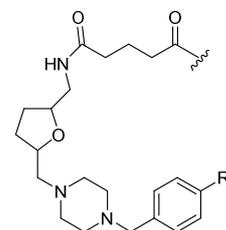
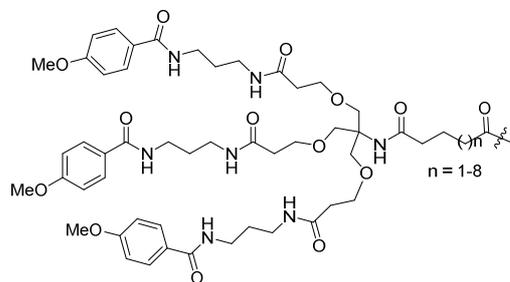
[412] Em algumas modalidades, uma porção química adicional é uma porção química de alvejamento. Em algumas modalidades, uma porção química adicional é ou compreende uma porção química de carboidrato. Em algumas modalidades, uma porção química adicional é ou compreende uma porção química de lipídio. Em algumas modalidades, uma porção química adicional é ou compreende uma porção química de aglutinante para, por exemplo, receptores celulares, tal como um receptor sigma, um receptor de

asialoglicoproteína, etc. Em algumas modalidades, uma porção química de aglutinante é ou compreende uma porção química de anisamida, que pode ser uma porção química de aglutinante para um receptor sigma. Em algumas modalidades, uma porção química de aglutinante é ou compreende uma porção química de GalNAc, que pode ser uma porção química de aglutinante para um receptor de asialoglicoproteína.

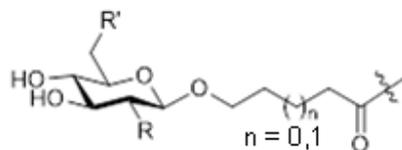
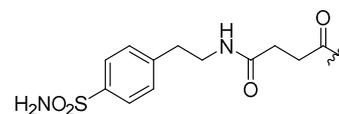
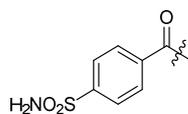
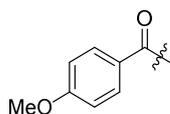
[413] Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo fornecido pode compreender um ou mais ligantes e porções químicas adicionais (por exemplo, porções químicas de alvejamento) e/ou pode ser quiralmemente controlado ou não quiralmemente controlado, e/ou ter uma sequência de bases e/ou uma ou mais modificações e/ou formatos conforme descrito no presente documento.

[414] Vários ligantes, porções químicas de carboidrato e porções químicas de alvejamento, incluindo muitos conhecidos na técnica, podem ser utilizados de acordo com a presente revelação. Em algumas modalidades, uma porção química de carboidrato é uma porção química de alvejamento. Em algumas modalidades, uma porção química de alvejamento é uma porção química de carboidrato.

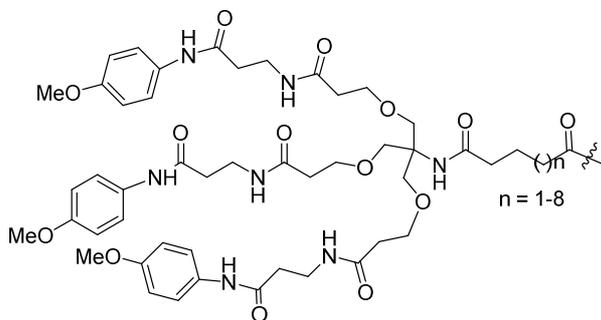
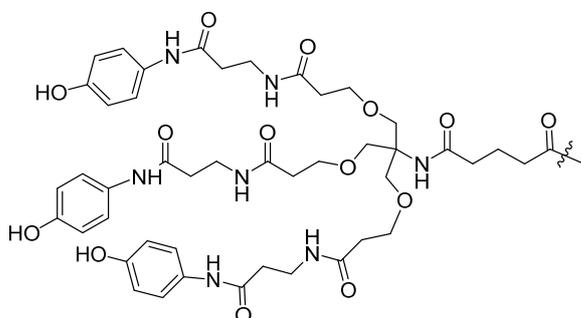
[415] Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo fornecido compreende uma porção química adicional adequada para entrega, por exemplo, glicose, GluNAc (N-acetil amina glucosamina), anisamida ou uma estrutura selecionada a partir de:

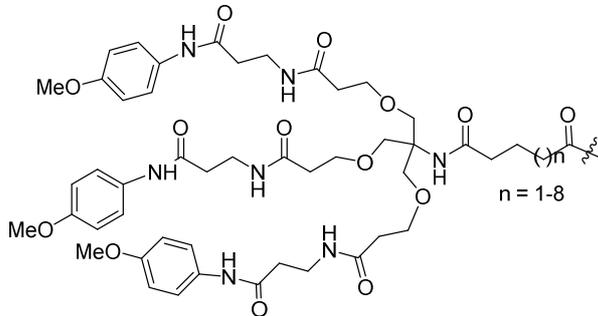


R = F, OMe, OH, NHAc, NHCOCF₃

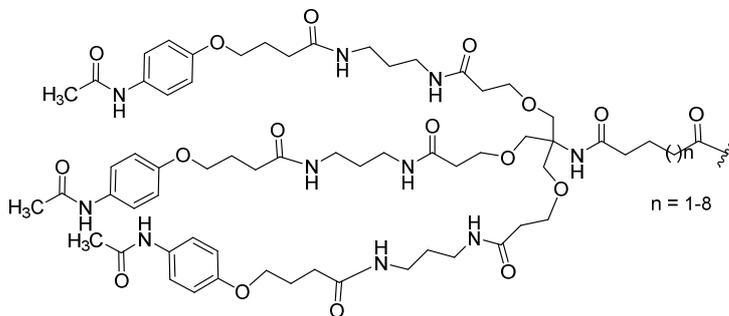


R = NHAc, R' = OH; R = NHCOC₆H₄OMe (p-anisoila), R' = OH
 R = NHAc, R' = NHCOC₆H₄OMe (p-anisoila)
 R = OH, R' = NHCOC₆H₄OMe (p-anisoila)





e



. Em algumas modalidades, n é 1. Em algumas modalidades, n é 2. Em algumas modalidades, n é 3. Em algumas modalidades, n é 4. Em algumas modalidades, n é 5. Em algumas modalidades, n é 6. Em algumas modalidades, n é 7. Em algumas modalidades, n é 8.

[416] Em algumas modalidades, as porções químicas adicionais são quaisquer descritas nos Exemplos, incluindo exemplos de várias porções químicas adicionais incorporadas em vários oligonucleotídeos.

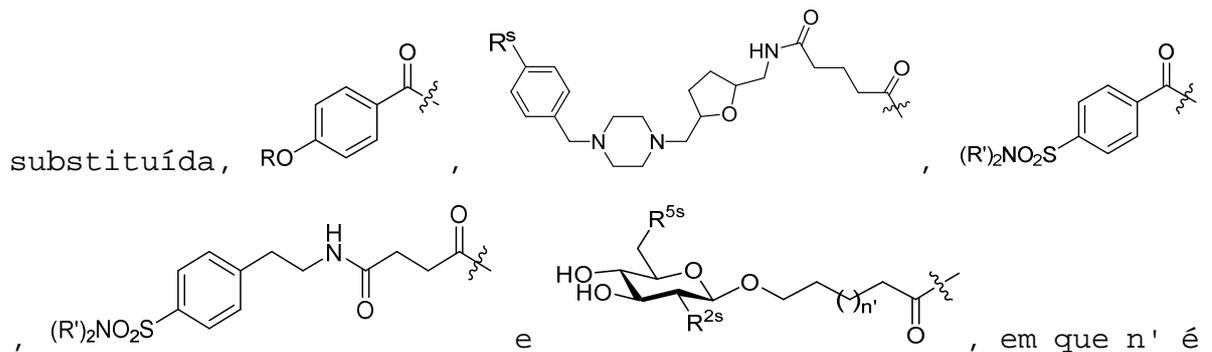
[417] Em algumas modalidades, uma porção química adicional conjugada a um oligonucleotídeo tem capacidade de alvejar o oligonucleotídeo para uma célula no sistema nervoso central.

[418] Em algumas modalidades, uma porção química adicional compreende ou é um ligante receptor de célula. Em

algumas modalidades, uma porção química adicional compreende ou é um ligante de proteína, por exemplo, um que se liga a uma proteína de superfície de célula. Tais porções químicas, dentre outras coisas, podem ser úteis para entrega alvejada de oligonucleotídeos a células que expressam os receptores ou proteínas correspondentes. Em algumas modalidades, uma porção química adicional de um oligonucleotídeo fornecido compreende anisamida ou um derivado ou um análogo da mesma e tem capacidade de alvejar o oligonucleotídeo a uma célula que expressa um receptor particular, como o receptor sigma 1.

[419] Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo fornecido é formulado para administração a uma célula e/ou tecido corporal que expressa seu alvo. Em algumas modalidades, uma porção química adicional conjugada a um oligonucleotídeo tem capacidade de alvejar o oligonucleotídeo para uma célula.

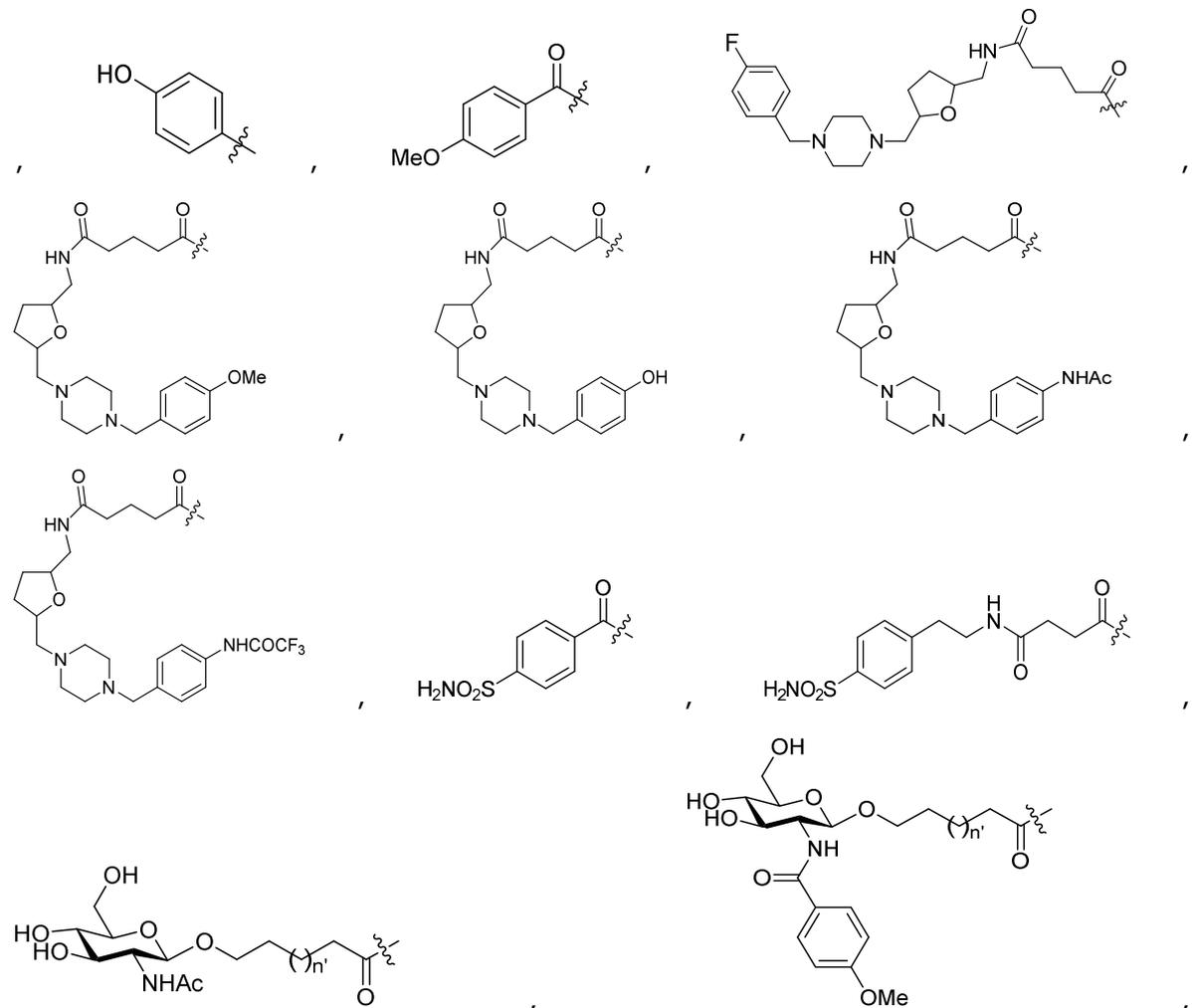
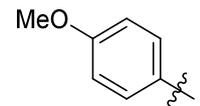
[420] Em algumas modalidades, uma porção química adicional é selecionada a partir de fenila opcionalmente

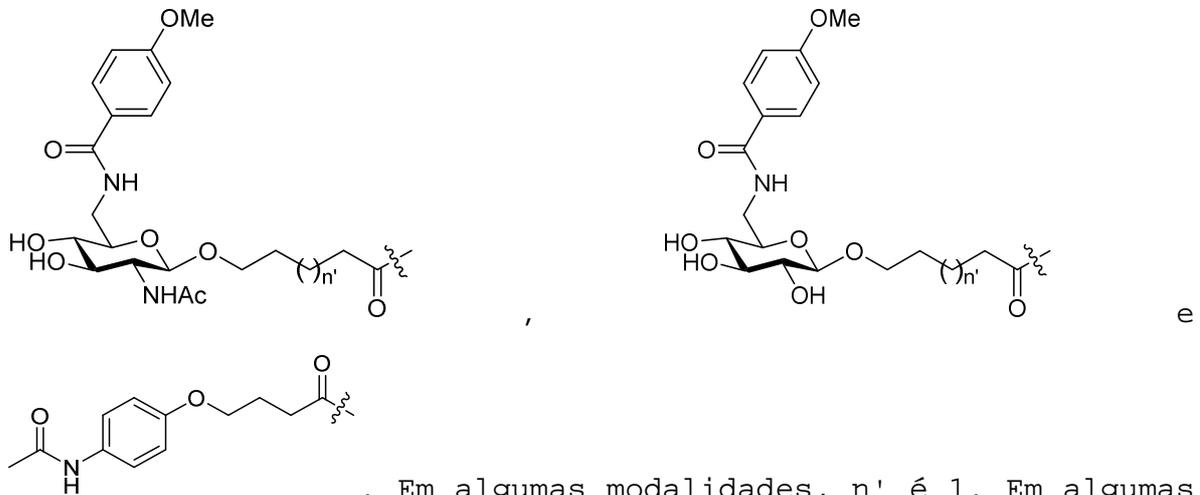


1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10, e cada outra variável é conforme descrito na presente revelação. Em algumas modalidades, R^s é F. Em algumas modalidades, R^s é OMe. Em algumas modalidades, R^s é OH. Em algumas modalidades, R^s é NHAc. Em algumas modalidades,

R^s é NHCOCF_3 . Em algumas modalidades, R^1 é H. Em algumas modalidades, R é H. Em algumas modalidades, R^{2s} é NHAc , e R^{5s} é OH . Em algumas modalidades, R^{2s} é *p*-anisoíla, e R^{5s} é OH . Em algumas modalidades, R^{2s} é NHAc e R^{5s} é *p*-anisoíla. Em algumas modalidades, R^{2s} é OH , e R^{5s} é *p*-anisoíla. Em algumas modalidades,

uma porção química adicional é selecionada a partir de





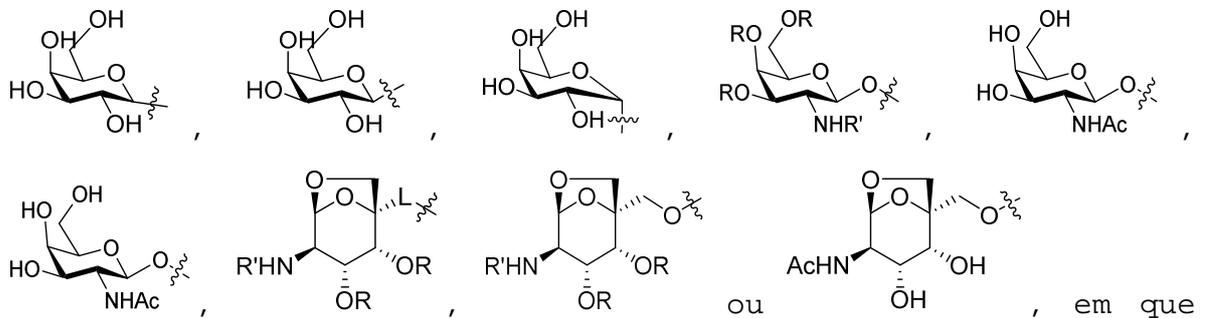
. Em algumas modalidades, n' é 1. Em algumas modalidades, n' é 0. Em algumas modalidades, n'' é 1. Em algumas modalidades, n'' é 2.

[421] Em algumas modalidades, uma porção química adicional é ou compreende um ligante receptor de asialoglicoproteína (ASGPR).

[422] Sem a intenção de se ater a qualquer teoria particular, a presente revelação observa que ASGPR1 também foi relatado como sendo expressado na região da camada de célula Purkinje de hipocampo e/ou cerebelo do camundongo. <http://mouse.brain-map.org/experiment/show/2048>

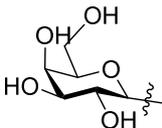
[423] Vários outros ligantes de ASGPR são conhecidos na técnica e podem ser utilizados de acordo com a presente revelação. Em algumas modalidades, um ligante de ASGPR é um carboidrato. Em algumas modalidades, um ligante de ASGPR é GalNac ou um derivado ou um análogo do mesmo. Em algumas modalidades, um ligante de ASGPR é um descrito em Sanhueza et al. J. Am. Chem. Soc., 2017, 139 (9), páginas 3528-3536. Em algumas modalidades, um ligante de ASGPR é um descrito em

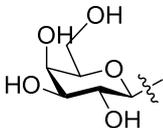
Mamidyala et al. J. Am. Chem. Soc., 2012, 134, páginas 1978-1981. Em algumas modalidades, um ligante de ASGPR é um descrito no documento US 20160207953. Em algumas modalidades, um ligante de ASGPR é um derivado de 6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-2,3-diol substituído revelado, por exemplo, no documento US 20160207953. Em algumas modalidades, um ligante de ASGPR é um descrito, por exemplo, no documento US 20150329555. Em algumas modalidades, um ligante de ASGPR é um derivado de 6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-2,3-diol substituído revelado, por exemplo, no documento US 20150329555. Em algumas modalidades, um ligante de ASGPR é um descrito nos documentos US 8877917, US 20160376585, US 10086081 ou US 8106022. Os ligantes de ASGPR descritos nesses documentos são incorporados no presente documento por referência. Os elementos versados na técnica reconhecerão que várias tecnologias são conhecidas na técnica, incluindo aquelas descritas nesses documentos, para avaliar a ligação de uma porção química a ASGPR e podem ser utilizadas de acordo com a presente revelação. Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo fornecido é conjugado a um ligante de ASGPR. Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo fornecido compreende um ligante de ASGPR. Em algumas modalidades, uma porção química adicional compreende um ligante de ASGPR é

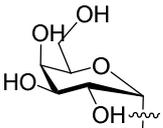


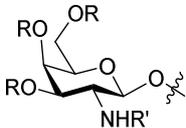
cada variável é independentemente conforme descrito na presente revelação. Em algumas modalidades, R é -H. Em algumas modalidades, R' é -C(O)R.

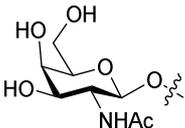
[424] Em algumas modalidades, uma porção química

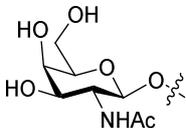
adicional é ou compreende . Em algumas modalidades, uma

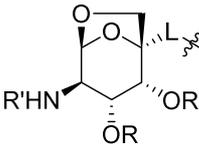
porção química adicional é ou compreende . Em algumas modalidades, uma porção química adicional é ou compreende

. Em algumas modalidades, uma porção química adicional

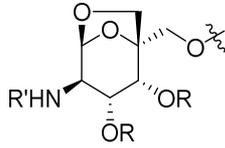
é ou compreende . Em algumas modalidades, uma porção

química adicional é ou compreende  opcionalmente substituído. Em algumas modalidades, uma porção química adicional

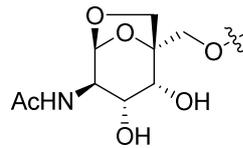
é ou compreende . Em algumas modalidades, uma porção

química adicional é ou compreende . Em algumas

modalidades, uma porção química adicional é ou compreende



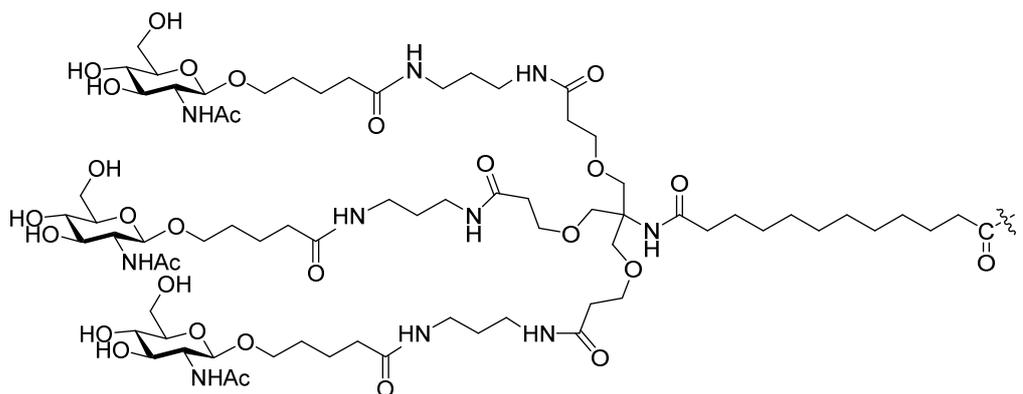
. Em algumas modalidades, uma porção química



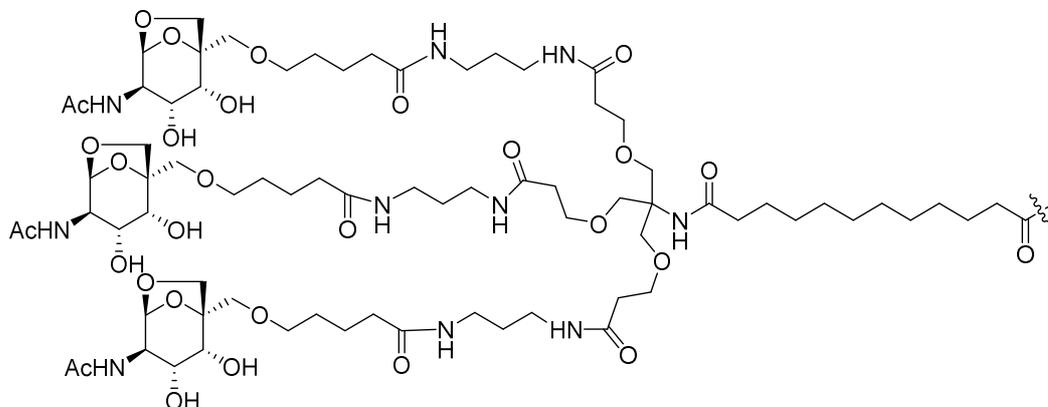
adicional é ou compreende

[425] Em algumas modalidades, uma porção química adicional compreende uma ou mais porções químicas que podem se ligar a, por exemplo, células-alvo. Por exemplo, em algumas modalidades, uma porção química adicional compreende uma ou mais porções químicas de ligante de proteína, por exemplo, em algumas modalidades, uma porção química adicional compreende múltiplas porções químicas, cada uma das quais independentemente é um ligante de ASGPR. Em algumas modalidades, como em Mod 001 e Mod083, uma porção química adicional compreende três de tais ligantes.

Mod001:



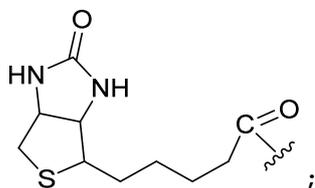
Mod083:



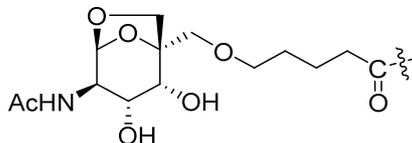
[426] Em algumas modalidades, uma porção química adicional é um grupo Mod descrito no presente documento, por exemplo, na Tabela 1.

[427] Em algumas modalidades, uma porção química adicional é ou compreende:

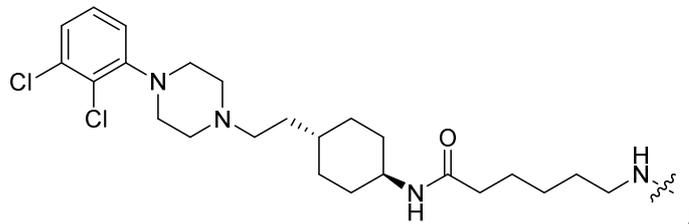
Mod012 (como um exemplo não limitante, com $-C(O)-$ que se conecta a $-NH-$ de um ligante como L001):



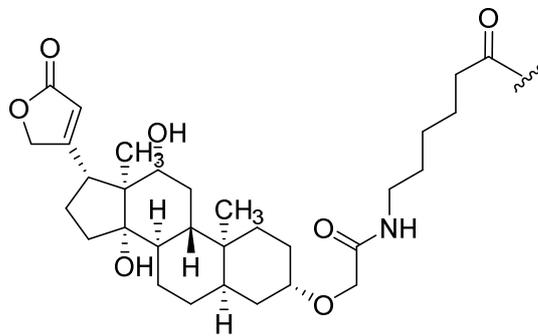
Mod039 (como um exemplo não limitante, com $-C(O)-$ que se conecta a $-NH-$ de um ligante como L001 ou L004):



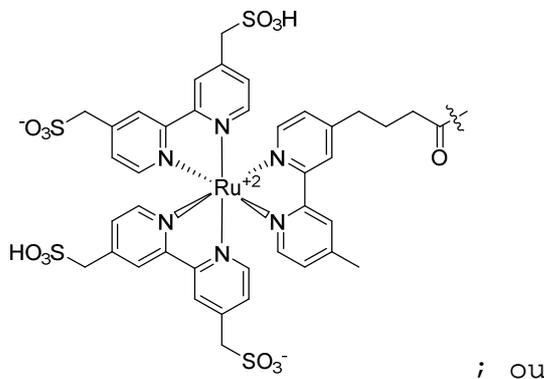
Mod062 (como um exemplo não limitante, com $-NH-$ que se conecta a $-C(O)-$ de um ligante como L008):



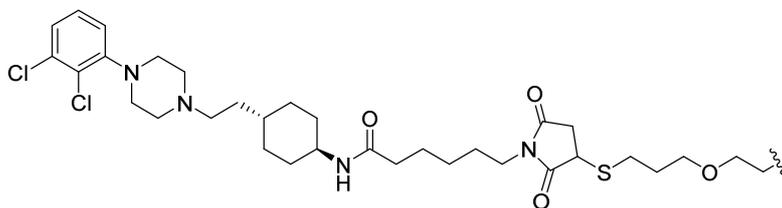
Mod085 (como um exemplo não limitante, com $-C(O)-$ que se conecta a $-NH-$ de um ligante como L001 ou L004):



Mod086 (como um exemplo não limitante, com $-C(O)-$ que se conecta a $-NH-$ de L001 ou L004):

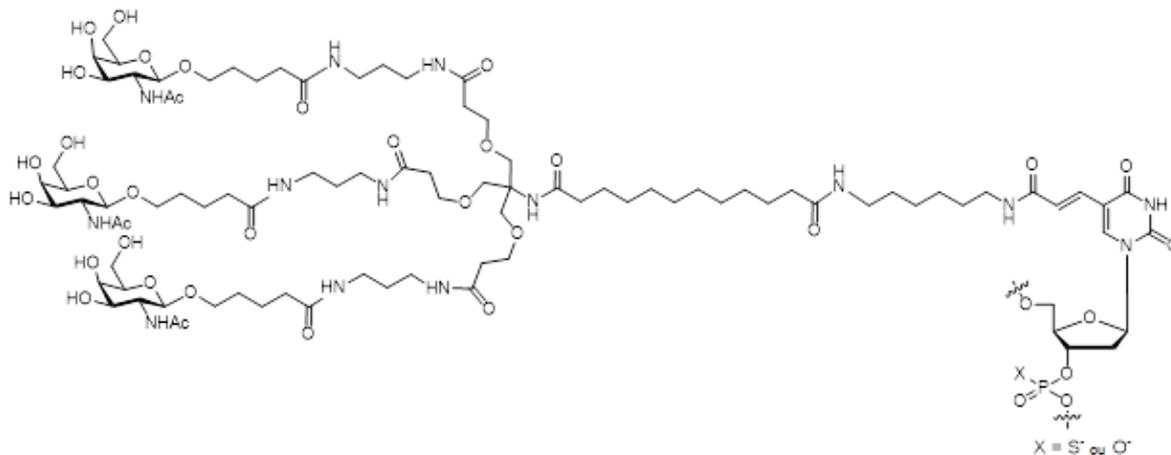


Mod094 (como um exemplo não limitante, ligado à extremidade 5' ou 3' de uma cadeia de oligonucleotídeo através de um fosfato ou fosforotioato):



[428] Em algumas modalidades, uma porção química adicional é Mod001. Em algumas modalidades, uma porção química adicional é Mod083. Em algumas modalidades, uma porção química adicional, por exemplo, um grupo Mod, é diretamente conjugada (por exemplo, sem um ligante) ao restante do oligonucleotídeo. Em algumas modalidades, uma porção química adicional é conjugada através de um ligante ao restante do oligonucleotídeo. Em algumas modalidades, as porções químicas adicionais, por exemplo, grupos Mod, podem ser diretamente conectadas e/ou através de um ligante, a nucleobases, açúcares e/ou ligações internucleotídicas de oligonucleotídeos. Em algumas modalidades, grupos Mod são conectados, diretamente ou através de um ligante, a açúcares. Em algumas modalidades, grupos Mod são conectados, diretamente ou através de um ligante, a açúcares de extremidade 5'. Em algumas modalidades, grupos Mod são conectados, diretamente ou através de um ligante, a açúcares de extremidade 5' através de carbono 5'. Para exemplos, consulte vários oligonucleotídeos na Tabela 1. Em algumas modalidades, grupos Mod são conectados, diretamente ou através de um ligante, a açúcares de extremidade 3'. Em algumas modalidades, grupos Mod são conectados, diretamente ou através de um ligante, a açúcares de extremidade 3' através de carbono 3'. Em algumas modalidades, grupos Mod são conectados, diretamente ou através de um ligante, a nucleobases. Em algumas

modalidades, grupos Mod são conectados, diretamente ou através de um ligante, a ligações internucleotídicas. Por exemplo, em algumas modalidades, uma porção química adicional pode ser conectada a uma nucleobase:



. Certas porções químicas adicionais (por exemplo, porções químicas de lipídio, porções químicas de alvejamento, porções químicas de carboidrato) e ligantes para conectar porções químicas adicionais a cadeias de oligonucleotídeo são descritas no documentos WO 2017/062862, WO 2018/067973, WO 2017/160741, WO 2017/192679, WO 2017/210647 ou WO 2018/098264, As porções químicas adicionais e ligantes de cada uma das mesmas são independentemente incorporados no presente documento por referência, e podem ser utilizados de acordo com a presente revelação. Em algumas modalidades, uma porção química adicional é digoxigenina ou biotina ou um derivado da mesma.

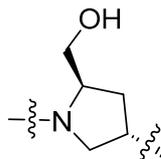
[429] Em algumas modalidades, uma porção química adicional é uma descrita no documento WO 2012/030683. Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo fornecido compreende uma

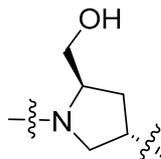
estrutura química (por exemplo, um ligante, lipídio, grupo solubilizante e/ou ligante de alvejamento) descrito no documento WO 2012/030683.

[430] Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo fornecido compreende uma porção química adicional e/ou uma modificação (por exemplo, de nucleobase, açúcar, ligação internucleotídica, etc.) descrito em: Patentes U.S. números 5.688.941; 6.294.664; 6.320.017; 6.576.752; 5.258.506; 5.591.584; 4.958.013; 5.082.830; 5.118.802; 5.138.045; 6.783.931; 5.254.469; 5.414.077; 5.486.603; 5.112.963; 5.599.928; 6.900.297; 5.214.136; 5.109.124; 5.512.439; 4.667.025; 5.525.465; 5.514.785; 5.565.552; 5.541.313; 5.545.730; 4.835.263; 4.876.335; 5.578.717; 5.580.731; 5.451.463; 5.510.475; 4.904.582; 5.082.830; 4.762.779; 4.789.737; 4.824.941; 4.828.979; 5.595.726; 5.214.136; 5.245.022; 5.317.098; 5.371.241; 5.391.723; 4.948.882; 5.218.105; 5.112.963; 5.567.810; 5.574.142; 5.578.718; 5.608.046; 4.587.044; 4.605.735; 5.585.481; 5.292.873; 5.552.538; 5.512.667; 5.597.696; 5.599.923; 7.037.646; 5.587.371; 5.416.203; 5.262.536; 5.272.250; ou 8.106.022.

[431] Em algumas modalidades, uma porção química adicional, por exemplo, um Mod, é conectada através de um ligante. Vários ligantes estão disponíveis na técnica e podem ser utilizados de acordo com a presente revelação, por exemplo, aqueles utilizados para conjugação de várias porções químicas com proteínas (por exemplo, com anticorpos para formar conjugados anticorpo-fármaco), ácidos nucleicos, etc. Certos ligantes úteis são descritos nos documentos US 9982257, US 20170037399, US

20180216108, US 20180216107, US 9598458, WO 2017/062862, WO 2018/067973, WO 2017/160741, WO 2017/192679, WO 2017/210647, WO 2018/098264, WO 2018/223056 ou WO 2018/237194, cujas porções químicas de ligante são independentemente incorporadas no presente documento por referência. Em algumas modalidades, um ligante é, como exemplos não limitantes, L001, L004, L009 ou L010. Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo compreende um ligante, mas não uma porção química adicional além do ligante. Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo compreende um ligante, mas não uma porção química adicional além do ligante, em que o ligante é L001, L004, L009 ou L010.



[432] L003: ligante . Em algumas modalidades, o mesmo é conectado a Mod, se houver (se não Mod, -H), através de seu grupo amino, e a extremidade 5' ou extremidade 3' de uma cadeia de oligonucleotídeo, por exemplo, através de uma ligação (por exemplo, uma ligação de fosfato (O ou PO) ou uma ligação de fosforotioato (pode ser não quiralmente controlada ou quiralmente controlada (Sp ou Rp))).

[433] L009: $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$. Em algumas modalidades, quando L009 está presente na extremidade 5' de um oligonucleotídeo sem um Mod, uma extremidade de L009 é conectada a -OH e a outra extremidade conectada a um carbono 5' da cadeia de oligonucleotídeo, por exemplo, através de uma ligação (por exemplo, uma ligação de fosfato (O ou PO) ou uma ligação de

fosforotioato (pode ser não quiralmemente controlada ou quiralmemente controlada (*Sp* ou *Rp*)).



[434] L010: . Em algumas modalidades, quando L010 está presente na extremidade 5' de um oligonucleotídeo sem um Mod, o carbono 5' de L010 é conectado a -OH e o carbono 3' conectado a um carbono 5' da cadeia de oligonucleotídeo, por exemplo, através de uma ligação (por exemplo, uma ligação de fosfato (O ou PO) ou uma ligação de fosforotioato (pode ser não quiralmemente controlada ou quiralmemente controlada (*Sp* ou *Rp*))).

[435] Os exemplos não limitantes de oligonucleotídeos, por exemplo, oligonucleotídeos de HTT, que compreendem uma porção química adicional incluem: WV-10483, WV-10484, WV-10485, WV-10486, WV-10631, WV-10632, WV-10633, WV-10640, WV-10641, WV-10642, WV-10643, WV-10644, WV-11569, WV-11570, WV-11571, e WV-20213.

Multímeros de Oligonucleotídeo

[436] Em algumas modalidades, a presente revelação fornece múltimeros de oligonucleotídeos. Em algumas modalidades, pelo menos um dos monômeros é um oligonucleotídeo fornecido. Em algumas modalidades, pelo menos um dos monômeros é um oligonucleotídeo de HTT. Em algumas modalidades, um múltímero é um múltímero dos mesmos oligonucleotídeos. Em algumas modalidades, um múltímero é um múltímero de oligonucleotídeos estruturalmente diferentes. Em algumas modalidades, um múltímero é um múltímero de oligonucleotídeos cujas sequências bases não

são iguais. Em algumas modalidades, cada oligonucleotídeo de um multímero realiza suas funções independentemente através de suas próprias vias, por exemplo, interferência de RNA (RNAi), dependente de RNase H, etc. Em algumas modalidades, os oligonucleotídeos fornecidos existem em uma forma oligomérica ou polimérica, na qual uma ou mais porções químicas de oligonucleotídeo são ligadas em conjunto por ligantes, através de nucleobases, açúcares e/ou ligações internucleotídicas das porções químicas de oligonucleotídeo.

[437] Em algumas modalidades, um multímero compreende 2 oligonucleotídeos. Em algumas modalidades, um multímero compreende 3 oligonucleotídeos. Em algumas modalidades, um multímero compreende 4 oligonucleotídeos. Em algumas modalidades, um multímero compreende 5 oligonucleotídeos. Em algumas modalidades, um multímero compreende 2 oligonucleotídeos de HTT. Em algumas modalidades, um multímero compreende 3 oligonucleotídeos de HTT. Em algumas modalidades, um multímero compreende 4 oligonucleotídeos de HTT. Em algumas modalidades, um multímero compreende 5 oligonucleotídeos de HTT.

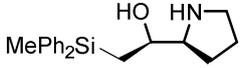
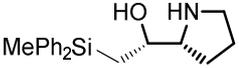
[438] Em algumas modalidades, um multímero tem uma estrutura de multímero descrita no documento WO 2017/062862, WO 2018/067973, WO 2017/160741, WO 2017/192679, WO 2017/210647 ou WO 2018/098264, cujo multímero é independentemente incorporado no presente documento por referência.

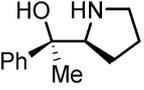
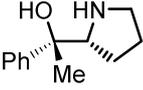
Produção de Oligonucleotídeos e Composições

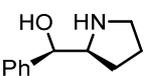
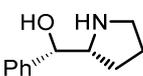
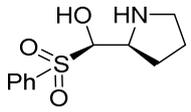
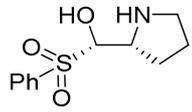
[439] Vários métodos podem ser utilizados para produção de oligonucleotídeos e composições e podem ser

utilizados de acordo com a presente revelação. Por exemplo, química de fosforamidite tradicional pode ser utilizada para preparar oligonucleotídeos e composições estereoaleatórias, e certos reagentes e tecnologias quiralmemente controladas podem ser utilizados para preparar composições de oligonucleotídeo quiralmemente controladas, por exemplo, conforme descrito no documento US 9982257, US 20170037399, US 20180216108, US 20180216107, US 9598458, WO 2017/062862, WO 2018/067973, WO 2017/160741, WO 2017/192679, WO 2017/210647, WO 2018/098264, WO 2018/223056 ou WO 2018/237194, cujos reagentes e métodos são incorporados no presente documento por referência.

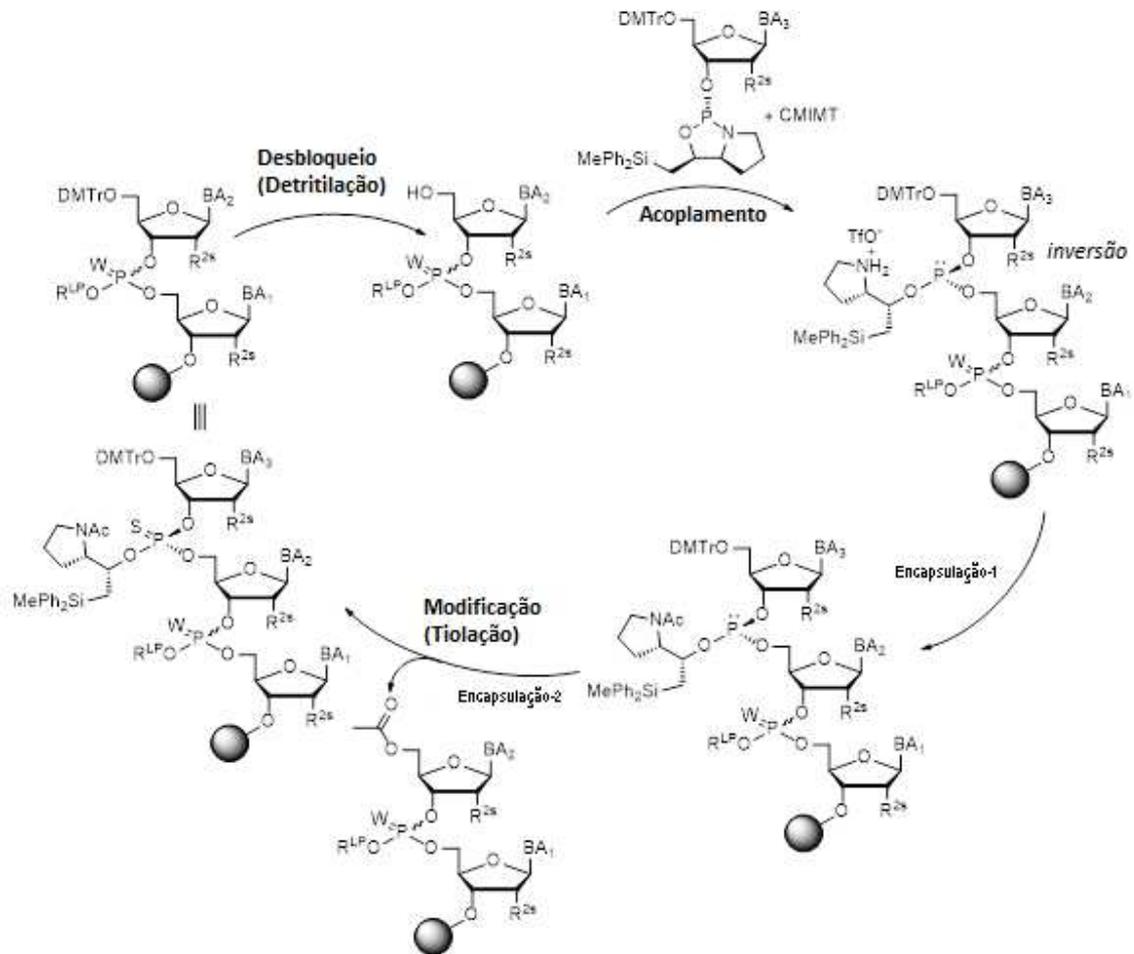
[440] Em algumas modalidades, a preparação quiralmemente controlada/estereosseletiva de oligonucleotídeos e composições dos mesmos compreendem a utilização de um auxiliar quiral, por exemplo, como parte de fosforamiditas monoméricas. Os exemplos de tais reagentes quirais auxiliares e fosforamiditas são descritos no documento US 9982257, US 20170037399, US 20180216108, US 20180216107, US 9598458, WO 2017/062862, WO 2018/067973, WO 2017/160741, WO 2017/192679, WO 2017/210647, WO 2018/098264, WO 2018/223056 ou WO 2018/237194, cujos reagentes de auxiliar quiral e fosforamiditas são independentemente incorporados no presente documento por referência. Em algumas

modalidades, um auxiliar quiral é  ou  (auxiliares quirais de DPSE). Em algumas modalidades, um auxiliar

quiral é  ou . Em algumas modalidades, um

auxiliar quiral é  ou . Em algumas modalidades, um auxiliar quiral é  ou  (auxiliares quirais de PSM).

[441] Em algumas modalidades, as tecnologias de preparação quiralmente controladas, incluindo ciclos, reagentes e condições de síntese de oligonucleotídeo são descritas no documento US 9982257, US 20170037399, US 20180216108, US 20180216107, US 9598458, WO 2017/062862, WO 2018/067973, WO 2017/160741, WO 2017/192679, WO 2017/210647 ou WO 2018/098264, cujos métodos, ciclos, reagentes e condições de síntese de oligonucleotídeo são independentemente incorporados no presente documento por referência. Em algumas modalidades, um ciclo de síntese de oligonucleotídeo útil que usa auxiliares quirais de DPSE é retratado abaixo, em que cada dentre BA_1 , BA_2 e BA_3 é independentemente BA, R^{LP} é $-L-R^1$, e cada de outras variáveis é independentemente conforme descrito na presente revelação.



[442] Uma vez sintetizados, os oligonucleotídeos e composições fornecidos são tipicamente purificados adicionalmente. As tecnologias de purificação adequadas são amplamente conhecidas e praticadas pelos elementos versados na técnica, incluindo, porém sem limitação, aquelas descritas no documento US 9982257, US 20170037399, US 20180216108, US 20180216107, US 9598458, WO 2017/062862, WO 2018/067973, WO 2017/160741, WO 2017/192679, WO 2017/210647, WO 2018/098264, WO 2018/223056 ou WO 2018/237194, cujas tecnologias de purificação

são independentemente incorporadas no presente documento por referência.

[443] Em algumas modalidades, um ciclo compreende ou consiste em acoplamento, encapsulação, modificação e remoção de bloco. Em algumas modalidades, um ciclo compreende ou consiste em acoplamento, encapsulação, modificação, encapsulação e remoção de bloco. Essas etapas são tipicamente realizadas na ordem em que são listadas, mas, em algumas modalidades, conforme observado pelos elementos versados na técnica, a ordem de certas etapas, por exemplo, encapsulação e modificação, pode ser alterada. Se desejado, uma ou mais etapas podem ser repetidas para aprimorar a conversão, rendimento e/ou pureza conforme realizado frequentemente na técnica pelos elementos versados em sínteses. Por exemplo, em algumas modalidades, o acoplamento pode ser repetido; em algumas modalidades, a modificação (por exemplo, oxidação para instalar =O, sulfurização para instalar =S, etc.) pode ser repetida; em algumas modalidades, o acoplamento é repetido após a modificação que pode converter uma ligação P(III) em uma ligação P(V) que pode ser mais estável sob certas circunstâncias, e o acoplamento é rotineiramente seguido por modificação para converter as ligações recém-formadas P(III) em ligações P(V). Em algumas modalidades, quando as etapas são repetidas, diferentes condições podem ser empregadas (por exemplo, concentração, temperatura, reagente, tempo, etc.).

[444] As tecnologias para formular oligonucleotídeos fornecidos e/ou preparar composições farmacêuticas, por exemplo, para administração a indivíduos através de várias vias, estão prontamente disponíveis na técnica

e podem ser utilizadas de acordo com a presente revelação, por exemplo, aquelas descritas no documento US 9982257, US 20170037399, US 20180216108, US 20180216107, US 9598458, WO 2017/062862, WO 2018/067973, WO 2017/160741, WO 2017/192679, WO 2017/210647, WO 2018/098264, WO 2018/223056 ou WO 2018/237194 e referências citadas no presente documento.

Aplicações Biológicas

[445] Conforme verificado pelos elementos versados na técnica, os oligonucleotídeos são úteis para múltiplos propósitos. Em algumas modalidades, as tecnologias fornecidas (por exemplo, oligonucleotídeos, composições, métodos, etc.) são úteis para reduzir os níveis e/ou atividades de vários transcritos (por exemplo, RNA) e/ou produtos codificados por meio disso (por exemplo, proteínas). Em algumas modalidades, as tecnologias fornecidas reduzem níveis e/ou atividades de RNA, por exemplo, transcritos de RNA de HTT. Em algumas modalidades, os oligonucleotídeos e composições fornecidos fornecem *knockdown* melhorado de transcritos, por exemplo, transcritos de HTT, em comparação com uma condição de referência selecionada a partir do grupo que consiste em ausência do oligonucleotídeo ou composição, presença de um oligonucleotídeo de referência ou composição, e combinações dos mesmos. Certas aplicações e/ou métodos exemplificativos para usar e produzir vários oligonucleotídeos são descritos no documento US 9394333, US 9744183, US 9605019, US 9982257, US 20170037399, US 20180216108, US 20180216107, US 9598458, WO 2017/062862, WO 2018/067973, WO 2017/160741, WO 2017/192679, WO 2017/210647, WO 2018/098264, WO 2018/223056 ou WO 2018/237194.

[446] Por exemplo, em algumas modalidades, um oligonucleotídeo fornecido é um oligonucleotídeo de HTT com capacidade para mediar uma diminuição na expressão, atividade e/ou nível de um produto gênico de HTT. Um melhoramento mediado por um oligonucleotídeo de HTT pode ser um melhoramento de quaisquer funções biológicas desejadas, incluindo, porém sem limitação, tratamento e/ou prevenção de um distúrbio relacionado a HTT ou um sintoma do mesmo.

[447] Em algumas modalidades, um composto fornecido, por exemplo, oligonucleotídeo e/ou composições do mesmo, pode modular atividades e/ou funções de um gene-alvo. Em algumas modalidades, um gene-alvo é um gene em relação ao qual pretende-se que a expressão e/ou a atividade de um ou mais produtos gênicos (por exemplo, RNA e/ou proteína produtos) seja alterada. Em muitas modalidades, pretende-se que um gene-alvo seja inibido. Assim, quando um oligonucleotídeo conforme descrito no presente documento atua em um gene-alvo particular, a presença e/ou a atividade de um ou mais produtos gênicos daquele gene é alterada quando o oligonucleotídeo está presente em comparação com quando está ausente. Em algumas modalidades, um gene-alvo é HTT.

[448] Em algumas modalidades, uma sequência-alvo é uma sequência de um gene ou um transcrito do mesmo à qual um oligonucleotídeo hibridiza. Em algumas modalidades, uma sequência-alvo é completamente complementar ou substancialmente complementar a uma sequência de um oligonucleotídeo, ou de resíduos consecutivos na mesma (por exemplo, um oligonucleotídeo inclui uma sequência de ligação-alvo que é um complemento exato

de uma sequência-alvo). Em algumas modalidades, um pequeno número de diferenças/não correspondências é tolerado entre (uma porção relevante de) um oligonucleotídeo e sua sequência-alvo. Em muitas modalidades, uma sequência-alvo está presente dentro de um gene-alvo. Em muitas modalidades, uma sequência-alvo está presente dentro de um transcrito (por exemplo, um mRNA e/ou um pré-mRNA) produzido a partir de um gene-alvo. Em algumas modalidades, uma sequência-alvo é uma sequência-alvo de HTT que é uma sequência de um gene HTT ou um transcrito do mesmo à qual um oligonucleotídeo de HTT hibridiza.

[449] Em algumas modalidades, oligonucleotídeos e composições fornecidos são úteis para tratar várias afecções, distúrbios ou doenças, ao reduzir níveis e/ou atividades de transcritos e/ou produtos codificados por meio disso que são associados às afecções, distúrbios ou doenças. Em algumas modalidades, a presente revelação fornece métodos para prevenir ou tratar uma afecção, distúrbio ou doença, que compreende administrar a um indivíduo suscetível a ou que sofre de uma afecção, distúrbio ou doença um oligonucleotídeo fornecido ou composição do mesmo. Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo fornecido ou oligonucleotídeos em uma composição fornecida são de uma sequência base que é ou é complementar a uma porção de um transcrito, cujo transcrito é associado a uma afecção, distúrbio ou doença. Em algumas modalidades, uma sequência base é tal que a mesma é seletivamente ligada a um transcrito, por exemplo, um transcrito de HTT, associado a uma afecção, distúrbio ou doença pelos outros transcritos que não são associados à mesma afecção,

distúrbio ou doença. Em algumas modalidades, uma afecção, distúrbio ou doença é associado a HTT.

[450] Em algumas modalidades, em um método de tratamento de uma doença pela administração de uma composição que compreende uma pluralidade de oligonucleotídeos que compartilham uma sequência base comum, cuja sequência base é complementar a uma sequência-alvo em um transcrito-alvo, a presente revelação fornece um melhoramento que compreende administrar como a composição de oligonucleotídeo uma composição de oligonucleotídeo quiralmente controlada conforme descrito na presente revelação, caracterizada em que, quando a mesma é colocada em contato com o transcrito-alvo em um sistema de *knockdown*, o *knockdown* do transcrito é melhorado em relação àquele observado sob uma condição de referência selecionada a partir do grupo que consiste em ausência da composição, presença de uma composição de referência e combinações das mesmas. Em algumas modalidades, uma composição de referência é uma preparação racêmica de oligonucleotídeos da mesma sequência ou constituição. Em algumas modalidades, um transcrito-alvo é um transcrito de HTT.

[451] Em algumas modalidades, os oligonucleotídeos fornecidos podem se ligar a um transcrito, e melhorar o *knockdown* do transcrito (por exemplo, um RNA de HTT). Em algumas modalidades, os oligonucleotídeos de HTT melhoram o *knockdown*, por exemplo, *knockdown* de HTT, com eficiência maior que um oligonucleotídeo comparável sob uma ou mais condições adequadas.

[452] Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo, por exemplo, um oligonucleotídeo de HTT, ou uma composição do

mesmo tem capacidade para mediar uma diminuição na expressão ou nível de um gene-alvo, por exemplo, HTT, ou um produto gênico do mesmo em um oligonucleotídeo, por exemplo, um oligonucleotídeo de HTT, concentração de 1 nm ou menos em uma célula *in vitro*. Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo, por exemplo, um oligonucleotídeo de HTT, ou uma composição do mesmo tem capacidade para mediar uma diminuição na expressão ou nível de um gene-alvo, por exemplo, HTT, ou um produto gênico do mesmo em um oligonucleotídeo, por exemplo, um oligonucleotídeo de HTT, concentração de 5 nm ou menos em uma célula *in vitro*. Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo, por exemplo, um oligonucleotídeo de HTT, ou uma composição do mesmo tem capacidade para mediar uma diminuição na expressão ou nível de um gene-alvo, por exemplo, HTT, ou um produto gênico do mesmo em um oligonucleotídeo, por exemplo, um oligonucleotídeo de HTT, concentração de 10 nm ou menos em uma célula *in vitro*.

[453] Em algumas modalidades, a atividade de um oligonucleotídeo fornecido ou composição de oligonucleotídeo pode ser avaliada por IC50 que é a concentração inibitória para diminuir a expressão ou nível de um gene-alvo ou um produto gênico do mesmo em 50% em uma condição adequada, por exemplo, ensaios *in vitro* à base de célula. Em algumas modalidades, os oligonucleotídeos fornecidos têm uma IC50 não superior a 0,001, 0,01, 0,1, 0,5, 1, 2, 5, 10, 50, 100, 200, 500 ou 1000 nM. Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo, por exemplo, um oligonucleotídeo de HTT, tem uma IC50 de não superior a cerca de 10 nM em uma(s) célula(s) *in vitro*. Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo, por exemplo, um oligonucleotídeo de HTT, tem

uma IC50 de não superior a cerca de 5 nM em uma(s) célula(s) *in vitro*. Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo, por exemplo, um oligonucleotídeo de HTT, tem uma IC50 de não superior a cerca de 2 nM em uma(s) célula(s) *in vitro*. Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo, por exemplo, um oligonucleotídeo de HTT, tem uma IC50 de não superior a cerca de 1 nM em uma(s) célula(s) *in vitro*. Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo, por exemplo, um oligonucleotídeo de HTT, tem uma IC50 de não superior a cerca de 0,5 nM em uma(s) célula(s) *in vitro*. Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo, por exemplo, um oligonucleotídeo de HTT, tem uma IC50 de não superior a cerca de 0,1 nM em uma(s) célula(s) *in vitro*. Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo, por exemplo, um oligonucleotídeo de HTT, tem uma IC50 de não superior a cerca de 0,01 nM em uma(s) célula(s) *in vitro*. Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo, por exemplo, um oligonucleotídeo de HTT, tem uma IC50 de não superior a cerca de 0,001 nM em uma(s) célula(s) *in vitro*.

[454] Em algumas modalidades, o modelo de estereoquímica de um oligonucleotídeo fornecido de HTT compreende um modelo de estereoquímica descrito no presente documento ou qualquer porção do mesmo. Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo compreende um modelo de estereoquímica descrito no presente documento e tem capacidade para direcionar *knockdown* mediado por H de RNase. Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo fornecido de HTT compreende um modelo de estereoquímica descrito no presente documento e tem capacidade para direcionar *knockdown* de HTT mediado por H de RNase.

[455] Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo fornecido de HTT compreende uma modificação ou modelo de modificação descrito no presente documento. Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo fornecido de HTT compreende um modelo de modificação descrito no presente documento e tem capacidade para direcionar *knockdown* de HTT mediado por H de RNase. Em algumas modalidades, uma modificação ou modelo de modificação é uma modificação ou modelo de modificação de modificações de açúcar, por exemplo, modificações na posição 2' de açúcares (por exemplo, 2'-F, 2'-OMe, 2'-MOE, etc.).

Alvejamento de um Alelo associado à Doença de Huntington por Alvejamento de um SNP Associado

[456] Dentre outros, os oligonucleotídeos da presente revelação podem fornecer alta especificidade. Por exemplo, em algumas modalidades, um oligonucleotídeo que alveja HTT tem capacidade para mediar *knockdown* específico de alelo, em que o alelo mutante associado a HD de HTT (ou um produto gênico do mesmo) é *knocked down* em uma proporção maior que um alelo que não é associado ou menos associados, por exemplo, um alelo do tipo selvagem. Em algumas modalidades, um alelo associado a HD compreende repetições de CAG expandidas. Em algumas modalidades, o *knockdown* específico de alelo é alcançado com um oligonucleotídeo de HTT que não alveja a região CAG do alelo de HTT associado à doença, mas, de preferência, outro locus genético no mesmo material genético. Conforme demonstrado no presente documento, uma terapia com ácido nucleico pode ser designada para alvejar um transcrito, por exemplo, mRNA, com uma mutação, mas não diretamente alvejar o sítio da mutação. Em vez disso, uma

terapia com ácido nucleico pode alvejar outro locus genético, como um único polimorfismo de nucleotídeo (SNP), que está no mesmo transcrito, por exemplo, mRNA, como a mutação (por exemplo, CAG expandido em HTT).

[457] Em algumas modalidades, para o tratamento de uma doença dominante autossômica, como doença de Huntington (HD), na qual uma cópia mutada de um gene é suficiente para provocar a doença, alvejando seletivamente transcritos, por exemplo, mRNA, que correspondem ao alelo causador da doença é preferencial. Em algumas modalidades, uma estratégia para alcançar esse fim envolve usar um oligonucleotídeo, por exemplo, um oligonucleotídeo de HTT, com capacidade para alvejar um SNP, por exemplo, um SNP de HTT, em que uma variante de um SNP se associa a uma mutação causadora de doença em alta frequência.

[458] Em algumas modalidades, uma SNP é uma variação em um único nucleotídeo que ocorre em uma posição específica no genoma, em que cada variação está presente em algum grau notável dentro de uma população (por exemplo, >1%). Em algumas modalidades, os termos "polimorfismo de nucleotídeo simples" e "SNP", conforme usado no presente documento, se referem a uma única variação de nucleotídeo dentre genomas de indivíduos da mesma espécie. Por exemplo, em uma posição base específica no genoma humano, a base C pode aparecer na maioria dos indivíduos, mas em uma minoria observável de indivíduos, a posição é ocupada pela base A. Existe um SNP nessa posição base específica, e as duas variações de nucleotídeo possíveis - C ou A - são referidas como alelos (ou variantes ou isoformas) para essa posição base. Em algumas modalidades, existem apenas dois

alelos diferentes. Em algumas modalidades, um SNP é trialélico no qual três variações de base diferentes podem coexistir dentro de uma população. Hodgkinson et al. 2009 Genetics 1. doi:10.4172/2157-7145.1000107. Em algumas modalidades, um SNP pode ser uma única deleção ou inserção de nucleotídeo. Em geral, os SNPs podem ocorrer frequentemente de modo relativo em genomas e contribuir para a diversidade genética. Em algumas modalidades, a localização de um SNP é flanqueada por sequências altamente conservadas. Em algumas modalidades, um indivíduo pode ser homocigoto ou heterocigoto para um alelo em cada sítio de SNP. Um alelo de SNP heterocigoto pode ser um polimorfismo de diferenciação. Um SNP pode ser alvo, opcionalmente com seletividade conforme demonstrado no presente documento, com um oligonucleotídeo.

[459] Grandes coleções de SNPs confirmados e anotados estão publicamente disponíveis (por exemplo, The SNP Consortium, National Center for Biotechnology Information, Cold Spring Harbor Laboratory) [Sachidanandam et al. 2001 Nature 409: 928-933; The 1000 Genomes Project Consortium 2010 Nature 467: 1061-73 e Corrigendum; Kay et al. 2015 Mol. Ther. 23: 1759-1771.

[460] Muitos SNPs no gene HTT (por exemplo, SNPs de HTT) são supostamente associados a cromossomos de doença e têm forte associações de ligação com a expansão prejudicial de CAG associada à HD. Muitos SNPs altamente associados à expansão de CAG não segregam independentemente e estão em Desequilíbrio de Ligação entre si. Dentre outros, a presente revelação reconhece que a forte associação entre SNPs de HTT específicos e cromossomos com expansão de CAG fornece uma oportunidade

terapêutica atraente para o tratamento de doença de Huntington, por exemplo, através de terapia antissenso. Adicionalmente, a associação de SNPs específicos combinada com altas taxas de heteroziguidade em pacientes com HD fornece alvejamento adequado para *knockdown* específico de alelo do produto gênico mutante.

[461] Em algumas modalidades, uma variante de um SNP de HTT pode ser mais comumente associada a (por exemplo, no mesmo cromossomo que ou em fase com) a expansão de CAG prejudicial. Em algumas modalidades, uma variante de um SNP é também designada como uma isoforma de um SNP. Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT alveja uma variante de um SNP que está em fase (por exemplo, no mesmo alelo ou no mesmo cromossomo) que a expansão de CAG, e o oligonucleotídeo de HTT tem capacidade para mediar inibição específica de alelo (ou supressão), em que o nível, expressão e/ou atividade do alelo de HTT mutante (que compreende a expressão de CAG) é diminuído preferencialmente em relação ao nível, expressão e/ou atividade do alelo de HTT do tipo selvagem (que não compreende a expansão de CAG).

[462] Em algumas modalidades, antes de tratar um indivíduo com um oligonucleotídeo de HTT que alveja uma variante particular de um SNP particular e que tem capacidade para mediar *knockdown* específico de alelo do HTT mutante, uma análise genética do indivíduo é realizada para determinar qual variante do SNP alvejado está no mesmo cromossomo que a expansão prejudicial de CAG. Em algumas modalidades, a ampla categoria de métodos para determinar se uma isoforma de SNP particular está no mesmo cromossomo que (por exemplo, no mesmo alelo que ou em

fase com) a expansão de CAG é designada faseamento. Vários métodos de faseamento são descritos no presente documento e em uma seção posterior.

[463] Em um determinado locus de gene em um par de cromossomos autossômicos, um organismo diploide (por exemplo, um ser humano) herda um alelo do gene da mãe e outro alelo do gene do pai. Em um locus de gene heterozigótico, dois pais contribuem com diferentes alelos (por exemplo, um A e um a). Sem processamento adicional, pode ser impossível determinar qual parente contribuiu com qual alelo. Tais dados de genótipo que não são atribuídos a um parente particular são referidos como dados de genótipo não faseados. Tipicamente, as leituras de genótipo iniciais obtidas a partir de chips de genotipificação estão muitas vezes em uma forma não faseada.

[464] Muitos procedimentos de sequenciamento podem revelar que um indivíduo tem variabilidade de sequência em posições específicas. Por exemplo, em uma posição (por exemplo, um SNP), o indivíduo pode ter um C em uma cópia do gene e um G na outra. Para uma posição separada (por exemplo, um SNP diferente), o indivíduo pode ter um A em uma cópia e um U na outra. Devido ao fato de que muitas técnicas de sequenciamento envolvem a fragmentação do modelo de ácido nucleico, dependendo da técnica de sequenciamento usada, pode não ser possível determinar, por exemplo, se o C e A ou C e U estão no mesmo cromossomo. As informações de faseamento fornecerão informações sobre a disposição dos diferentes alelos nos diferentes cromossomos.

[465] Conforme observado por Laver et al., o faseamento é também importante em farmacogenética, tipificação de HLA de transplante e mapeamento de associação de doença. Laver et al. 2016 Nature Scientific Reports 6:21746 DOI: 10.1038/srep21746. O faseamento de variantes alélicas é importante para interpretação clínica do genoma, análise genética de população e análise genômica funcional de atividade alélica. O faseamento de variantes raras e *de novo* é crucial para identificar variantes causais putativas em aplicações genéticas clínicas, por exemplo, pela distinção de heterozigotos de composto de duas variantes no mesmo alelo.

[466] Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT alveja uma porção de um transcrito de HTT, por exemplo, mRNA, que compreende uma posição de um SNP. Muitos SNPs de HTT são conhecidos na técnica.

[467] Em algumas modalidades de um método para tratamento de doença de Huntington, um paciente é afetado pela doença de Huntington caracterizada por uma repetição de CAG expandida em um alelo do gene HTT, e ao paciente é administrada uma quantidade terapêuticamente eficaz de um oligonucleotídeo de HTT, em que o HTT alveja um SNP de HTT (por exemplo, uma porção de um mRNA de HTT que compreende a posição de um SNP), em que o SNP está no mesmo cromossomo (por exemplo, na mesma fase) que a repetição de CAG expandida.

[468] Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo compreende uma sequência que é complementar a um alelo de SNP associado a uma afecção, distúrbio ou doença. Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT alveja um sítio de HTT

que é selecionado a partir de qualquer dos seguintes SNPs: rs362267, rs362268, rs362272, rs362273, rs362275, rs362302, rs362303, rs362304, rs362305, rs362306, rs362307, rs362308, rs362331, rs362336, rs363075, rs363088, rs363125, rs1065746, rs1557210, rs2024115, rs2298969, rs2530595, rs3025805, rs3025806, rs4690072, rs4690074, rs6844859, rs7685686, rs17781557 e rs35892913.

[469] Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT alveja um sítio de HTT que é selecionado a partir de qualquer dos seguintes SNPs: rs362267, rs362268, rs362272, rs362273, rs362275, rs362302, rs362303, rs362304, rs362305, rs362306, rs362307, rs362308, rs362331, rs362336, rs363075, rs363088, rs363125, rs1065746, rs1557210, rs2024115, rs2298969, rs3025805, rs3025806, rs4690072, rs4690074, rs6844859, rs7685686, rs113407847, rs17781557 e rs35892913.

[470] Em algumas modalidades, um SNP alvejado é rs362268, rs362306, rs362307, rs362331, rs2530595 ou rs7685686. Em algumas modalidades, um SNP alvejado é rs362307, rs7685686, rs362268 ou rs362306. Em algumas modalidades, um SNP alvejado é rs362307. Em algumas modalidades, um SNP alvejado é rs7685686. Em algumas modalidades, um SNP alvejado não é rs7685686. Em algumas modalidades, um SNP alvejado é rs362268.

[471] Em algumas modalidades, um SNP alvejado de HTT é: rs362268, rs362272, rs362273, rs362306, rs362307, rs362331, rs363099, rs2530595, rs2830088, rs7685686 ou rs113407847, ou qualquer SNP de HTT revelado no presente documento.

[472] Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT alveja um sítio de HTT que é selecionado a partir de qualquer um dos seguintes SNPs (em que uma variante do SNP é observada após o número de SNP): rs10015979_G, rs1006798_A, rs10488840_G, rs108850_C, rs11731237_T, rs1263309_T, rs16843804_C, rs2024115_A, rs2285086_A, rs2298967_T, rs2298969_A, rs2798235_G, rs2798296_G, rs2857936_C, rs3095074_G, rs3121417_G, rs3121419_C, rs3129322_T, rs34315806_C, rs362271_G, rs362272_G, rs362273_A, rs362275_C, rs362296_C, rs362303_C, rs362306_G, rs362307_T, rs362310_C, rs362331_T, rs363064_C, rs363072_A, rs363080_C, rs363088_A, rs363092_C, rs363096_T, rs363099_C, rs363125_C, rs3775061_A, rs3856973_G, rs4690072_T, rs4690073_G, rs6446723_T, rs6844859_T, rs762855_A, rs7659144_C, rs7685686_A, rs7691627_G, rs7694687_C, rs916171_C, e rs9993542_C. Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo compreende uma sequência base complementar a rs10015979_G, rs1006798_A, rs10488840_G, rs108850_C, rs11731237_T, rs1263309_T, rs16843804_C, rs2024115_A, rs2285086_A, rs2298967_T, rs2298969_A, rs2798235_G, rs2798296_G, rs2857936_C, rs3095074_G, rs3121417_G, rs3121419_C, rs3129322_T, rs34315806_C, rs362271_G, rs362272_G, rs362273_A, rs362275_C, rs362296_C, rs362303_C, rs362306_G, rs362307_T, rs362310_C, rs362331_T, rs363064_C, rs363072_A, rs363080_C, rs363088_A, rs363092_C, rs363096_T, rs363099_C, rs363125_C, rs3775061_A, rs3856973_G, rs4690072_T, rs4690073_G, rs6446723_T, rs6844859_T, rs762855_A, rs7659144_C, rs7685686_A, rs7691627_G, rs7694687_C, rs916171_C, ou rs9993542_C.

[473] Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT alveja um sítio de HTT que é selecionado a partir de qualquer um dos seguintes SNPs (em que uma variante do SNP é observada após o número de SNP): rs16843804_C, rs2276881_G, rs2285086_A rs2298967_T, rs2298969_A, rs2530595_C, rs2530595_T, rs3025838_C, rs3025849_A, rs3121419_C, rs34315806_C, rs362271_G, rs362273_A, rs362303_C, rs362306_G, rs362310_C, rs362322_A, rs362331_T, rs363064_C, rs363075_G, rs363081_G, rs363088_A, rs363099_C, rs3856973_G, rs4690072_T, rs6844859_T, e rs7685686_A.

[474] Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT alveja um sítio de HTT que é selecionado a partir de qualquer um dos seguintes SNPs (em que uma variante do SNP é observada após o número de SNP): rs16843804_C, rs2276881_G, rs2285086_A rs2298967_T, rs2298969_A, rs3025838_C, rs3025849_A, rs3121419_C, rs34315806_C, rs362271_G, rs362273_A, rs362303_C, rs362306_G, rs362310_C, rs362322_A, rs362331_T, rs363064_C, rs363075_G, rs363081_G, rs363088_A, rs363099_C, rs3856973_G, rs4690072_T, rs6844859_T, e rs7685686_A.

[475] Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT alveja um sítio de HTT que é selecionado a partir de qualquer um dos seguintes SNPs (em que uma variante do SNP é observada após o número de SNP): rs10015979_G, rs11731237_T, rs2024115_A, rs2285086_A, rs2298969_A, rs362272_G, rs362331_T, rs363092_C, rs363096_T, rs3856973_G, rs4690072_T, rs4690073_G, rs6446723_T, rs6844859_T, rs7685686_A, rs7691627_G, e rs916171_C.

[476] Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT alveja um sítio de HTT que é selecionado a partir de qualquer um dos seguintes SNPs: rs362307, rs362331, rs1936032, rs363075, rs35892913, rs1143646, rs3025837, rs362273, rs2276881, rs362272, rs363099, rs3025843, rs34315806, rs363125, rs363096, rs113407847, e rs2857790. Em algumas modalidades, um SNP de HTT tem um alelo associado à doença (uma variante que está mais comumente em fase com a expansão de CAG) e um alelo não associado à doença (por exemplo, uma variante que está mais comumente em fase com a expansão de CAG).

SNP	Alelo associado à doença	Alelo não associado à doença
rs362307	T	C
rs362331	T	C
rs1936032	C	G
rs363075	G	A
rs35892913	G	A
rs1143646	T	G
rs3025837	A	C
rs362273	A	G
rs2276881	G	A
rs362272	G	A
rs363099	C	T
rs3025843	A	G
rs34315806	C	T
rs363125	C	A
rs363096	T	C

rs2857790	C	T
-----------	---	---

[477] Em algumas modalidades, um sítio de SNP de Huntingtina-alvo é selecionado a partir de:

Frequência de Heteroziguidade para 24 Sítios de SNP no mRNA de Huntingtina			
Localização em mRNA (Posição, nt)	Número de Referência de SNP	Percentual de Heteroziguidade	
		Controles	Pacientes com HD
ORF, éxon 20 (2822)	rs363075	G/A, 10,3% (G/G, 89,7%)	G/A, 12,8% (G/G, 86,2%; A/A, 0,9%)
ORF, éxon 25 (3335)	rs3589291 3	G/A, 10,3% (G/G, 89,7%)	G/A, 13,0% (G/G, 86,1%; A/A, 0,9%)
ORF, éxon 25 (3389)	rs1065746	G/C, 0% (G/G, 100%)	G/C, 0,9% (G/G, 99,1%)
ORF, éxon 25 (3418)	rs1778155 7	T/G, 12,9% (T/T, 87,1%)	T/G, 1,9% (T/T, 98,1%)
ORF, éxon 29 (3946)	rs4690074	C/T, 37,9% (C/C, 50,9%; T/T, 11,2)	C/T, 35,8% (C/C, 59,6%; T/T, 4,6%)
ORF, éxon 39 (5304)	rs363125	C/A, 17,5% (C/C, 79,0%; A/A, 3,5%)	C/A, 11,0% (C/C, 87,2%; A/A, 1,8%)
ORF, éxon 44 (6150)	exon 44	G/A, 0% (G/G, 100%)	G/A, 2,8% (G/G, 97,2%)
ORF, éxon 48 (6736)	rs362336	G/A, 38,7% (G/G, 49,6%; A/A, 11,7%)	G/A, 37,4% (G/G, 57,9%; A/A, 4,7%)
ORF, éxon	rs362331	T/C, 45,7% (T/T,	T/C, 39,4% (T/T,

50 (7070)		31,0%; C/C, 23,3%)	49,5%; C/C, 11,0%)
ORF, éxon 57 (7942)	rs362273	A/G, 40,3% (A/A, 48,2%; G/G, 11,4%)	A/G, 35,2% (A/A, 60,2%; G/G, 4,6%)
ORF, éxon 61 (8501)	rs362272	G/A, 37,1% (G/G, 51,7%; A/A, 11,2%)	G/A, 36,1% (G/G, 59,3%; A/A, 4,6%)
ORF, éxon 65 (9053)	rs3025806	A/T, 0% (C/C, 100%)	A/T, 0% (C/C, 100%)
ORF, éxon 65 (9175)	exon 65	G/A, 2,3% (G/G, 97,7%)	G/A, 0% (G/G, 100%)
ORF, éxon 67 (9523)	rs362308	T/C, 0% (T/T, 100%)	T/C, 0% (T/T, 100%)
3'UTR, éxon 67 (9633)	rs362307	C/T, 13,0% (C/C, 87,0%)	C/T, 48,6% (C/C, 49,5%; T/T, 1,9%)
3'UTR, éxon 67 (9888)	rs362306	G/A, 36,0% (G/G, 52,6%; A/A, 11,4%)	G/A, 35,8% (G/G, 59,6%; A/A, 4,6%)
3'UTR, éxon 67 (9936)	rs362268	C/G, 36,8% (C/C, 50,0%; G/G 13,2%)	C/G, 35,8% (C/C, 59,6%; G/G, 4,6%)
3'UTR, éxon 67 (9948)	rs362305	C/G, 20,2% (C/C, 78,1%; G/G 1,8%)	C/G, 11,9% (C/C, 85,3%; G/G, 2,8%)
3'UTR, éxon 67 (10060)	rs362304	C/A, 22,8% (C/C, 73,7%; A/A, 3,5%)	C/A, 11,9% (C/C, 85,3%; AA, 2,8%)
3'UTR,	rs362303	C/T, 18,4% (C/C,	C/A, 11,9% (C/C,

éxon 67 (10095)		79,8%; T/T, 1,8%)	85,3%; T/T, 2,8%)
3'UTR, éxon 67 (10704)	rs1557210	C/T, 0% (C/C, 100%)	C/T, 0% (C/C, 100%)
3'UTR, éxon 67 (10708)	rs362302	C/T, 4,3% (C/C, 95,7%)	C/T, 0% (C/C, 100%)
3'UTR, éxon 67 (10796)	rs3025805	G/T, 0% (G/G, 100%)	G/T, 0% (G/G, 100%)
3'UTR, éxon 67 (11006)	rs362267	C/T, 36,2% (C/C, 52,6%; T/T, 11,2%)	C/T, 35,5% (C/C, 59,8%; T/T, 4,7%)

[478] Pelo menos um de SNPs foi relatado como sendo difícil de alvejar com um oligonucleotídeo para reduzir expressão, nível e/ou atividade de HTT ou um produto do mesmo, especialmente com seletividade para HTT mutante. Dentre outros, a presente revelação fornece tecnologias, por exemplo, oligonucleotídeos, composições, métodos, etc., para alvejar tais SNPs difíceis (e outros) para reduzir expressão, nível e/ou atividade de HTT ou um produto do mesmo, em muitos casos, seletivamente de HTT mutante ou um produto do mesmo.

[479] Em algumas modalidades, um SNP alvejado de HTT é rs362268.

[480] Em algumas modalidades, um transcrito de muHTT, por exemplo, mRNA, que compreende SNP rs362268 compreende uma sequência (5'-3') de UGC AGG CUG GCU GUU GGC CC (em que o SNP está em texto negrito, sublinhado), e em que a porção correspondente do alelo do tipo selvagem tem a sequência UGC AGG CUG GGU GUU GGC CC, e em que um oligonucleotídeo de HTT que alveja o SNP tem uma sequência base que compreende a sequência de GGGCCAACAGCCCAGCCTGCA (em que a base com capacidade para pareamento de base com o SNP não está em texto negrito, sublinhado) ou uma extensão da sequência que tem pelo menos 8 bases de comprimento e compreende a base com capacidade para pareamento de base com o SNP.

[481] Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT alveja SNP de HTT rs362268 e tem uma sequência base que compreende o SNP (ou o complemento de uma sequência base que compreende o SNP) ou tem uma sequência base que compreende uma base do tipo selvagem que corresponde ao SNP (ou o complemento do mesmo). Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT alveja SNP de HTT rs362268 e é: WV-949, WV-960, WV-961, WV-962, WV-963, WV-964, WV-965, WV-1031, WV-1032, WV-1033, WV-1034, WV-1035, WV-1036, WV-1037, WV-1038, WV-1039, WV-1040, WV-1041, WV-1042, WV-1043, WV-1044, WV-1045, WV-1046, WV-1047, WV-1048, WV-1049, WV-1050, WV-1051, WV-1052, WV-1053, WV-1054, WV-1055, WV-1056, WV-1057, WV-1058, WV-1059, ou WV-1060. Em algumas modalidades, uma sequência base de um oligonucleotídeo compreende pelo menos 10 bases contíguas de quaisquer desses oligonucleotídeos e que compreende o SNP. Sequências, dados e outras informações relacionadas a vários oligonucleotídeos de

HTT para esse SNP são apresentadas no presente documento e nos documentos WO2017015555 e WO2017/192664.

[482] Os exemplos não limitantes de oligonucleotídeos de HTT que alvejam rs362268 incluem os seguintes: WV-1031, WV-1032, WV-1033, WV-1034, WV-1035, WV-1036, WV-1037, WV-1038, WV-1039, WV-1040, WV-1041, WV-1042, WV-1043, WV-1044, WV-1045, WV-1046, WV-1047, WV-1048, WV-1049, WV-1050, WV-1051, WV-1052, WV-1053, WV-1054, WV-1055, WV-1056, WV-1057, WV-1058, WV-1059, WV-1060, WV-960, WV-961, WV-962, WV-963, WV-964, e WV-965. Em algumas modalidades, uma sequência base de um oligonucleotídeo compreende pelo menos 10 bases contíguas de quaisquer desses oligonucleotídeos e que compreende o SNP.

[483] Um oligonucleotídeo tendo a sequência de um fragmento de mRNA que compreende a isoforma do tipo selvagem desse SNP é WV-958; um oligonucleotídeo tendo a sequência de um fragmento de mRNA que compreende a isoforma mutante desse SNP é WV-959.

[484] Em algumas modalidades, uma sequência base de um oligonucleotídeo é, compreende, ou compreende pelo menos 10 bases contíguas de, GGGCCAACAGCCAGCCTGCA, em que cada U pode ser independentemente substituído com T, e/ou cada T pode ser independentemente substituído com U. Em algumas modalidades, uma sequência base de um oligonucleotídeo é, compreende, ou compreende pelo menos 10 bases contíguas de, GGGCCAACACCCAGCCTGCA, em que cada U pode ser independentemente substituído com T, e/ou cada T pode ser independentemente substituído com U.

[485] Em algumas modalidades, um SNP alvejado de HTT é rs362272.

[486] Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT alveja SNP de HTT rs362272 e tem uma sequência base que compreende o SNP (ou o complemento de uma sequência base que compreende o SNP) ou tem uma sequência base que compreende uma base do tipo selvagem que corresponde ao SNP (ou o complemento do mesmo). Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT alveja SNP de HTT rs362272 e é: WV-10989, WV-10990, WV-10991, WV-10992, WV-10993, WV-10994, WV-10995, WV-10996, WV-10997, WV-10998, WV-10999, WV-11000, WV-11001, WV-11002, WV-11003, WV-11004, WV-11005, WV-11006, WV-11007, WV-11008, WV-11009, WV-11010, WV-11011, WV-11012, WV-11013, WV-11014, WV-11015, WV-11016, WV-11017, WV-11018, WV-11019, WV-11020, WV-11021, WV-11022, WV-11023, WV-11024, WV-11025, WV-11026, WV-11027, WV-11028, WV-11029, WV-11030, WV-11031, WV-11032, WV-11033, WV-11034, WV-11035, WV-11036, WV-11037, WV-11038, WV-13411, WV-13412, WV-13413, WV-13414, WV-13415, WV-13416, WV-13417, WV-13418, WV-13419, WV-13420, WV-13421, WV-13422, WV-13423, WV-13424, WV-13425, WV-13426, WV-13427, WV-13428, WV-13429, WV-13430, WV-13431, WV-13432, WV-13433, WV-13434, WV-13435, WV-13436, WV-13437, ou WV-13438. Em algumas modalidades, uma sequência base de um oligonucleotídeo compreende pelo menos 10 bases contíguas de quaisquer desses oligonucleotídeos e que compreende o SNP.

[487] Em algumas modalidades, um SNP alvejado de HTT é rs362273.

[488] Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT alveja SNP de HTT rs362273 e tem uma sequência base que compreende o SNP (ou o complemento de uma sequência base que compreende o SNP) ou tem uma sequência base que compreende uma base do tipo selvagem que corresponde ao SNP (ou o complemento do mesmo). Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT alveja SNP de HTT rs362273 e é: WV-10939, WV-10940, WV-10941, WV-10942, WV-10943, WV-10944, WV-10945, WV-10946, WV-10947, WV-10948, WV-10949, WV-10950, WV-10951, WV-10952, WV-10953, WV-10954, WV-10955, WV-10956, WV-10957, WV-10958, WV-10959, WV-10960, WV-10961, WV-10962, WV-10963, WV-10964, WV-10965, WV-10966, WV-10967, WV-10968, WV-10969, WV-10970, WV-10971, WV-10972, WV-10973, WV-10974, WV-10975, WV-10976, WV-10977, WV-10978, WV-10979, WV-10980, WV-10981, WV-10982, WV-10983, WV-10984, WV-10985, WV-10986, WV-10987, WV-10988, WV-12258, WV-12259, WV-12260, WV-12261, WV-12262, WV-12263, WV-12264, WV-12265, WV-12266, WV-12267, WV-12268, WV-12269, WV-12270, WV-12271, WV-12272, WV-12273, WV-12274, WV-12275, WV-12276, WV-12277, WV-12278, WV-12279, WV-12280, WV-12281, WV-12282, WV-12283, WV-12284, WV-12285, WV-12286, WV-12287, WV-12425, WV-12426, WV-12427, WV-12428, WV-12429, WV-12430, WV-12431, WV-12432, WV-12433, WV-12434, WV-12435, WV-12436, WV-12437, WV-12438, WV-14059, WV-14060, WV-14061, WV-14062, WV-14063, WV-14064, WV-14065, WV-14066, WV-14067, WV-14068, WV-14069, WV-14070, WV-14071, WV-14072, WV-14073, WV-14074, WV-14075, WV-14076, WV-14077, WV-14078, WV-14079, WV-14080, WV-14081, WV-14082, WV-14083, WV-14084, WV-14085, WV-14086, WV-14092, WV-14093, WV-14094, WV-14095, WV-14096, WV-14097, WV-14098, WV-

14099, WV-14100, WV-14101, WV-14712, WV-14713, WV-14759, WV-14914, WV-14915, WV-15077, WV-15078, WV-15079, WV-15080, WV-16214, WV-16215, WV-16216, WV-16217, WV-16218, WV-17776, WV-17777, WV-17778, WV-17779, WV-17780, WV-17781, WV-17782, WV-17783, WV-17784, WV-17785, WV-17786, WV-17787, WV-17788, WV-17789, WV-17790, WV-17791, WV-17792, WV-17793, WV-17794, WV-17795, WV-17796, WV-17797, WV-17798, WV-17799, WV-17800, WV-19819, WV-19820, WV-19821, WV-19822, WV-19823, WV-19824, WV-19825, WV-19826, WV-19827, WV-19828, WV-19829, WV-19830, WV-19831, WV-19832, WV-19833, WV-19834, WV-19835, WV-19836, WV-19837, WV-19838, WV-19839, WV-19840, WV-19841, WV-19842, WV-19843, WV-19844, WV-19845, WV-19846, WV-19847, WV-19848, WV-19849, WV-19850, WV-19851, WV-19852, WV-19853, WV-19854, ou WV-19855. Em algumas modalidades, uma sequência base de um oligonucleotídeo compreende pelo menos 10 bases contíguas de quaisquer desses oligonucleotídeos e que compreende o SNP.

[489] Em algumas modalidades, um SNP alvejado de HTT é rs362306.

[490] Em algumas modalidades, um transcrito de muHTT, por exemplo, mRNA, que compreende SNP rs362306 compreende uma sequência (5'-3') de UUG CCA GGU UGC AGC UGC UC (em que o SNP está em texto negrito, sublinhado), e em que a porção correspondente do alelo do tipo selvagem tem a sequência UUG CCA GGU UAC AGC UGC UC, e em que um oligonucleotídeo de HTT que alveja o SNP tem uma sequência base que compreende a sequência de GAGCAGCTGCAACCTGGCAA (em que a base com capacidade para pareamento de base com o SNP está em texto negrito, sublinhado) ou uma extensão da sequência que tem pelo menos 8 bases de

comprimento e compreende a base com capacidade para pareamento de base com o SNP.

[491] Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT, por exemplo, que alveja um alelo mutante (mu) desse SNP, é WV-951, ou qualquer oligonucleotídeo que compreende pelo menos 10 bases contíguas da sequência base desse oligonucleotídeo de HTT e que compreende o SNP. Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT, por exemplo, que alveja um alelo wt (do tipo selvagem) desse SNP, é WV-950, ou qualquer oligonucleotídeo que compreende pelo menos 10 bases contíguas da sequência base desse oligonucleotídeo de HTT e que compreende o SNP.

[492] Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT alveja SNP de HTT rs362306 e tem uma sequência base que compreende o SNP (ou o complemento de uma sequência base que compreende o SNP) ou tem uma sequência base que compreende uma base do tipo selvagem que corresponde ao SNP (ou o complemento do mesmo).

[493] Os exemplos não limitantes de oligonucleotídeos de HTT que alvejam rs362306 incluem os seguintes: WV-1001, WV-1002, WV-1003, WV-1004, WV-1005, WV-1006, WV-1007, WV-1008, WV-1009, WV-1010, WV-1011, WV-1012, WV-1013, WV-1014, WV-1015, WV-1016, WV-1017, WV-1018, WV-1019, WV-1020, WV-1021, WV-1022, WV-1023, WV-1024, WV-1025, WV-1026, WV-1027, WV-1028, WV-1029, WV-1030, WV-952, WV-953, WV-954, WV-955, WV-956, e WV-957. Em algumas modalidades, uma sequência base de um oligonucleotídeo compreende pelo menos 10 bases contíguas de quaisquer desses oligonucleotídeos e que compreende o SNP.

[494] Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT alveja SNP de HTT rs362306 e tem uma sequência base que compreende o SNP (ou o complemento de uma sequência base que compreende o SNP) ou tem uma sequência base que compreende uma base do tipo selvagem que corresponde ao SNP (ou o complemento do mesmo). Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT alveja SNP de HTT rs362306 e é: WV-948, WV-950, WV-951, WV-952, WV-953, WV-954, WV-955, WV-956, WV-957, WV-1001, WV-1002, WV-1003, WV-1004, WV-1005, WV-1006, WV-1007, WV-1008, WV-1009, WV-1010, WV-1011, WV-1012, WV-1013, WV-1014, WV-1015, WV-1016, WV-1017, WV-1018, WV-1019, WV-1020, WV-1021, WV-1022, WV-1023, WV-1024, WV-1025, WV-1026, WV-1027, WV-1028, WV-1029, ou WV-1030. Em algumas modalidades, uma sequência base de um oligonucleotídeo compreende pelo menos 10 bases contíguas de quaisquer desses oligonucleotídeos e que compreende o SNP.

[495] Sequências, dados e outras informações relacionadas a vários oligonucleotídeos de HTT para esse SNP são apresentadas no presente documento e nos documentos WO2017015555 e WO2017192664.

[496] Em algumas modalidades, um SNP alvejado de HTT é rs362307.

[497] Em algumas modalidades, um transcrito de muHTT, por exemplo, mRNA, que compreende SNP rs362307 compreende uma sequência (5'-3') de UGG AAG UCU GUG CCC UUG UG (em que o SNP está em texto negrito, sublinhado, e a base do tipo selvagem nessa posição é C), e em que a porção correspondente do alelo do tipo selvagem tem a sequência UGG AAG UCU GCG CCC UUG UG, e em que um oligonucleotídeo de HTT que alveja o SNP tem uma sequência

base que compreende a sequência de CACAAGGGCCAGACTTCCA (em que a base com capacidade para pareamento de base com o SNP não está em negrito, sublinhado) ou uma expansão da sequência que tem pelo menos 8 bases de comprimento e compreende a base com capacidade para pareamento de base com o SNP. A isoforma U de SNP rs362307 em 9633 nucleotídeos de mRNA de Huntingtina é muitas vezes associada a (por exemplo, em fase com) o Alelo de doença com CAG expandido.

[498] Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT alveja SNP de HTT rs362307 e tem uma sequência base que compreende o SNP (ou o complemento de uma sequência base que compreende o SNP) ou tem uma sequência base que compreende uma base do tipo selvagem que corresponde ao SNP (ou o complemento do mesmo).

[499] Os exemplos não limitantes de oligonucleotídeos de HTT que alvejam rs362307 incluem os seguintes: WV-904, WV-905, WV-906, WV-907, WV-908, WV-909, WV-910, WV-911, WV-912, WV-913, WV-914, WV-915, WV-916, WV-917, WV-918, WV-919, WV-920, WV-921, WV-922, WV-923, WV-924, WV-925, WV-926, WV-927, WV-928, WV-929, WV-930, WV-931, WV-932, WV-933, WV-934, WV-935, WV-936, WV-937, WV-938, WV-939, WV-940, WV-941, WV-1085, WV-1086, WV-1087, WV-1088, WV-1089, WV-1090, WV-1091, WV-1092, WV-982, WV-983, WV-984, WV-985, WV-986, WV-987, WV-1234, WV-1235, WV-1067, WV-1068, WV-1069, WV-1070, WV-1071, WV-1072, WV-1510, WV-1511, WV-1497, e WV-1655. Em algumas modalidades, uma sequência base de um oligonucleotídeo compreende pelo menos 10 bases contíguas de quaisquer desses oligonucleotídeos e que compreende o SNP.

[500] Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT alveja SNP de HTT rs362307 e é: WV-905, WV-906, WV-907, WV-908, WV-909, WV-911, WV-912, WV-913, WV-914, WV-915, WV-921, WV-935, WV-937, WV-938, WV-939, WV-940, WV-941, WV-985, WV-986, WV-987, WV-1068, WV-1069, WV-1071, WV-1072, WV-1088, WV-1089, WV-1090, WV-1198, WV-1199, WV-1200, WV-1201, WV-1202, WV-1203, WV-1204, WV-1205, WV-1206, WV-1207, WV-1208, WV-1209, WV-1210, WV-1211, WV-1212, WV-1213, WV-1214, WV-1215, WV-1216, WV-1235, WV-1654, WV-1655, WV-2623, WV-13646, WV-13647, WV-13648, WV-13649, WV-13650, WV-13651, WV-13652, WV-13653, WV-13654, WV-13655, WV-13656, WV-13657, WV-13658, WV-13659, WV-13660, WV-13661, WV-13662, WV-13663, WV-13664, WV-13665, WV-13666, WV-13935, WV-13936, WV-13940, WV-13941, WV-13942, WV-13943, WV-13944, WV-13945, WV-13946, WV-13947, WV-13948, WV-13949, WV-13957, WV-13958, WV-13961, WV-13962, WV-15634, WV-15635, WV-15636, WV-15637, WV-17895, WV-17896, WV-17897, WV-17898, WV-904, WV-905, WV-906, WV-907, WV-908, WV-909, WV-910, WV-911, WV-912, WV-913, WV-914, WV-915, WV-916, WV-917, WV-918, WV-919, WV-920, WV-921, WV-922, WV-923, WV-924, WV-925, WV-926, WV-927, WV-928, WV-929, WV-930, WV-931, WV-932, WV-933, WV-934, WV-935, WV-936, WV-937, WV-938, WV-939, WV-940, WV-941, WV-982, WV-983, WV-984, WV-985, WV-1067, WV-1068, WV-1069, WV-1070, WV-1071, WV-1072, WV-1085, WV-1086, WV-1087, WV-1088, WV-1089, WV-1090, WV-1091, WV-1092, WV-1183, WV-1184, WV-1185, WV-1186, WV-1187, WV-1188, WV-1189, WV-1190, WV-1191, WV-1192, WV-1193, WV-1194, WV-1195, WV-1196, WV-1197, WV-1198, WV-1199, WV-1200, WV-1201, WV-1202, WV-1203, WV-1204, WV-1234, WV-1235, WV-1497, WV-1510, WV-1511, WV-1654, WV-1655, WV-1788, WV-2022, WV-2377, WV-2378, WV-2379,

WV-2380, WV-2623, WV-2659, WV-2676, WV-2682, WV-2683, WV-2684,
WV-2685, WV-2686, WV-2687, WV-2688, WV-2689, WV-2690, WV-2691,
WV-2692, WV-2732, WV-4241, WV-4242, WV-4278, WV-5141, WV-5142,
WV-5143, WV-5144, WV-5145, WV-5146, WV-5147, WV-5148, WV-5149,
WV-5150, WV-5151, WV-5152, WV-5159, WV-5160, WV-5161, WV-5162,
WV-5163, WV-5164, WV-5165, WV-5166, WV-5167, WV-5168, WV-5169,
WV-5170, WV-5177, WV-5178, WV-5179, WV-5180, WV-5181, WV-5182,
WV-5183, WV-5184, WV-5185, WV-5186, WV-5187, WV-5188, WV-5189,
WV-5190, WV-5197, WV-5198, WV-5199, WV-5200, WV-5201, WV-5202,
WV-5203, WV-5204, WV-5205, WV-5206, WV-5207, WV-5208, WV-5209,
WV-5210, WV-6013, WV-6014, WV-6506, WV-8706, WV-8707, WV-8708,
WV-8709, WV-9854, WV-9855, WV-10113, WV-10114, WV-10115, WV-
10116, WV-10117, WV-10118, WV-10119, WV-10120, WV-10121, WV-
10122, WV-10123, WV-10124, WV-10125, WV-10126, WV-10133, WV-
10134, WV-10135, WV-10136, WV-10137, WV-10138, WV-10139, WV-
10140, WV-10141, WV-10142, WV-10143, WV-10144, WV-10145, WV-
10146, WV-10483, WV-10484, WV-10485, WV-10486, WV-10640, WV-
10641, WV-13646, WV-13647, WV-13648, WV-13649, WV-13650, WV-
13651, WV-13652, WV-13653, WV-13654, WV-13655, WV-13656, WV-
13657, WV-13658, WV-13659, WV-13660, WV-13661, WV-13662, WV-
13663, WV-13664, WV-13665, WV-13666, WV-13935, WV-13936, WV-
13937, WV-13938, WV-13939, WV-13940, WV-13941, WV-13942, WV-
13943, WV-13944, WV-13945, WV-13946, WV-13947, WV-13948, WV-
13949, WV-13953, WV-13954, WV-13957, WV-13958, WV-13961, WV-
13962, WV-14133, WV-14134, WV-14135, WV-14136, WV-15634, WV-
15635, WV-15636, WV-15637, WV-15642, WV-15643, WV-15644, WV-
15645, WV-17895, WV-17896, WV-17897, WV-17898, WV-17899, WV-
17900, WV-17901, WV-17902, WV-17903, WV-17904, WV-17905, WV-

17906, WV-17907, WV-17908, WV-17909, WV-17910, WV-17911, WV-17912, WV-17913, WV-17914, WV-17915, WV-17916, WV-17917, WV-17918, WV-19872, WV-19873, WV-19874, WV-19875, WV-19876, WV-19877, WV-19878, WV-19879, WV-19880, WV-19881, WV-19882, ou WV-19883. Em algumas modalidades, uma sequência base de um oligonucleotídeo compreende pelo menos 10 bases contíguas de quaisquer desses oligonucleotídeos e que compreende o SNP. Sequências, dados e outras informações relacionadas a vários oligonucleotídeos de HTT para esse SNP são apresentadas no presente documento e nos documentos WO2017015555 e WO2017192664.

[501] Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT tem uma sequência que compreende a base do tipo selvagem na posição que corresponde a SNP rs362307. Os exemplos não limitantes de tal oligonucleotídeo incluem: WV-9660, WV-9661, WV-9662, WV-9663, WV-9664, WV-9665, WV-9666, WV-9667, WV-9668, WV-9669, WV-9692, WV-9693, WV-10767, WV-10768, WV-10769, WV-10770, WV-10771, WV-10772, WV-10773, WV-10774, WV-10775, WV-10776, WV-10862, WV-10863, WV-11534, WV-11535, WV-11536, WV-11537, WV-11538, WV-11539, WV-11540, WV-11541, WV-11542, WV-11543, WV-11968, WV-11969, WV-11970, WV-11971, WV-11972, WV-11973, WV-11974, WV-11975, WV-11976, WV-11977, WV-11978, WV-11979, WV-11980, WV-11981, WV-11982, WV-11983, WV-11984, WV-11985, WV-11986, WV-11987, WV-11988, WV-11989, WV-11990, WV-11991, WV-11992, WV-11993, WV-11994, WV-11995, WV-11996, WV-11997, WV-11998, WV-11999, WV-12000, WV-12001, WV-12002, WV-12003, WV-12004, WV-12005, WV-12006, WV-12007, WV-12013, WV-12014, WV-12015, WV-12016, WV-12017, WV-12018, WV-12019, WV-12020, WV-12021, WV-12022, WV-12033, WV-12034, WV-12035, WV-

12036, WV-12037, WV-12038, WV-12039, WV-12040, WV-12041, WV-12042, WV-12288, WV-12289, WV-12290, WV-12291, WV-12292, WV-12293, WV-12294, WV-12295, WV-12296, WV-12297, WV-12298, WV-12299, WV-12300, WV-12301, WV-12302, WV-12544, WV-13625, WV-13626, WV-13627, WV-13628, WV-13629, WV-13630, WV-13631, WV-13632, WV-13633, WV-13634, WV-13635, WV-13636, WV-13637, WV-13638, WV-13639, WV-13640, WV-13641, WV-13642, WV-13643, WV-13644, WV-13645, WV-13667, WV-13920, WV-13921, WV-13922, WV-13923, WV-13924, WV-13925, WV-13926, WV-13927, WV-13928, WV-13929, WV-13930, WV-13932, WV-13933, WV-13934, WV-13950, WV-13951, WV-13952, WV-13955, WV-13956, WV-13959, WV-13960, WV-15630, WV-15631, WV-15632, WV-15633, WV-15638, WV-15639, WV-15640, WV-15641, WV-17886, WV-17887, WV-17888, WV-17889, WV-17890, WV-17891, WV-17892, WV-17893, WV-17894, WV-11970, WV-11971, WV-11972, WV-11973, WV-11974, WV-11975, e WV-11976. Em algumas modalidades, uma sequência base de um oligonucleotídeo compreende pelo menos 10 bases contíguas de quaisquer desses oligonucleotídeos e que compreende o SNP.

[502] Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo, por exemplo, um oligonucleotídeo de HTT, que compreende a isoforma wt de um SNP é útil para testagem em células e/ou animais que não são do tipo selvagem em ambos os alelos naquele SNP. Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo, por exemplo, um oligonucleotídeo de HTT, que compreende a isoforma wt de um SNP pode ser usado em tais células do tipo selvagem e/ou animais como um substituto de um oligonucleotídeo, por exemplo, um oligonucleotídeo de HTT, que compreende a isoforma mutante do SNP. Os exemplos não limitantes de um substituto wt de um

oligonucleotídeo de HTT mutante incluem: WV-9660, WV-9661, WV-9662, WV-9663, WV-9664, WV-9665, WV-9666, WV-9667, WV-9668, WV-9669, WV-9692, e WV-9693.

[503] Em algumas modalidades, um SNP alvejado de HTT é rs362331.

[504] Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT alveja SNP de HTT rs362331 e tem uma sequência base que compreende o SNP (ou o complemento de uma sequência base que compreende o SNP) ou tem uma sequência base que compreende uma base do tipo selvagem que corresponde ao SNP (ou o complemento do mesmo). Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT alveja SNP de HTT rs362331 e é: WV-2597, WV-2598, WV-2599, WV-2600, WV-2601, WV-2602, WV-2603, WV-2604, WV-2613, WV-2614, WV-2615, WV-2616, WV-2617, WV-2618, WV-2619, WV-2620, WV-2642, WV-2643, WV-3857, WV-4279, WV-5211, WV-5212, WV-5213, WV-5214, WV-5215, WV-5216, WV-5217, WV-5218, WV-5219, WV-5220, WV-5221, WV-5222, WV-5223, WV-5224, WV-5225, WV-5226, WV-5227, WV-5228, WV-5229, WV-5230, WV-5231, WV-5232, WV-5233, WV-5234, WV-5235, WV-5236, WV-5237, WV-5238, WV-5239, WV-5240, WV-5241, WV-5242, WV-5243, WV-5244, WV-5245, WV-5246, WV-5247, WV-5248, WV-5249, WV-5250, WV-5251, WV-5252, WV-5253, WV-5254, WV-5255, WV-5256, WV-5257, WV-5258, WV-5259, WV-5260, WV-5261, WV-5262, WV-5263, WV-5264, WV-5265, WV-5266, WV-5267, WV-5268, WV-5269, WV-5270, WV-5271, WV-5272, WV-5273, WV-5274, WV-5275, WV-5276, WV-5277, WV-5278, WV-5279, WV-5280, WV-5281, WV-5282, WV-5283, WV-5284, WV-5285, WV-5286, WV-8710, WV-8711, WV-8712, WV-8713, WV-9856, WV-9857, WV-10631, WV-10632, WV-10633, WV-10642, WV-10643, WV-10644, WV-10864, WV-10865, WV-10866, WV-10867, WV-11115, WV-

11116, WV-11117, WV-11118, WV-11119, WV-11120, WV-11121, WV-11122, WV-11123, WV-11124, WV-11125, WV-11126, WV-11127, WV-11128, WV-11129, WV-11130, WV-11131, WV-11132, WV-11548, WV-11549, WV-11550, WV-11551, WV-11552, WV-11553, WV-11554, WV-11555, WV-11556, WV-11557, WV-11558, WV-11559, WV-11560, WV-11561, WV-11562, WV-11563, WV-11564, WV-11565, WV-11566, WV-11567, WV-12049, WV-12539, WV-12540, WV-12541, WV-12542, WV-12543, WV-15133, WV-15134, WV-15135, WV-15136, WV-15137, WV-15138, WV-15139, WV-15140, WV-15141, ou WV-15142. Em algumas modalidades, uma sequência base de um oligonucleotídeo compreende pelo menos 10 bases contíguas de quaisquer desses oligonucleotídeos e que compreende o SNP. Sequências, dados e outras informações relacionadas a vários oligonucleotídeos de HTT para esse SNP são apresentadas no presente documento e nos documentos WO2017015555 e WO2017192664.

[505] Em algumas modalidades, um SNP alvejado de HTT é rs363099.

[506] Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT alveja SNP de HTT rs363099 e tem uma sequência base que compreende o SNP (ou o complemento de uma sequência base que compreende o SNP) ou tem uma sequência base que compreende uma base do tipo selvagem que corresponde ao SNP (ou o complemento do mesmo). Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT alveja SNP de HTT rs363099 e é: WV-10889, WV-10890, WV-10891, WV-10892, WV-10893, WV-10894, WV-10895, WV-10896, WV-10897, WV-10898, WV-10899, WV-10900, WV-10901, WV-10902, WV-10903, WV-10904, WV-10905, WV-10906, WV-10907, WV-10908, WV-10909, WV-10910, WV-10911, WV-10912, WV-10913, WV-10914, WV-10915, WV-

10916, WV-10917, WV-10918, WV-10919, WV-10920, WV-10921, WV-10922, WV-10923, WV-10924, WV-10925, WV-10926, WV-10927, WV-10928, WV-10929, WV-10930, WV-10931, WV-10932, WV-10933, WV-10934, WV-10935, WV-10936, WV-10937, WV-10938, WV-12509, WV-12510, WV-12511, WV-12512, WV-12513, WV-12514, WV-12515, WV-12516, WV-12517, WV-12518, WV-12519, WV-12520, WV-12521, WV-12522, WV-12523, WV-12524, WV-12525, WV-12526, WV-12527, WV-12528, WV-12529, WV-12530, WV-12531, WV-12532, WV-12533, WV-12534, WV-12535, WV-12536, WV-12537, ou WV-12538. Em algumas modalidades, uma sequência base de um oligonucleotídeo compreende pelo menos 10 bases contíguas de quaisquer desses oligonucleotídeos e que compreende o SNP.

[507] Em algumas modalidades, um SNP alvejado de HTT é rs2530595.

[508] Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT alveja SNP de HTT rs2530595 e tem uma sequência base que compreende o SNP (ou o complemento de uma sequência base que compreende o SNP) ou tem uma sequência base que compreende uma base do tipo selvagem que corresponde ao SNP (ou o complemento do mesmo). Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT alveja SNP de HTT rs2530595 e é: WV-2589, WV-2590, WV-2591, WV-2592, WV-2593, WV-2594, WV-2595, WV-2596, WV-2605, WV-2606, WV-2607, WV-2608, WV-2609, WV-2610, WV-2611, WV-2612, WV-2671, WV-2672, WV-2673, ou WV-2674. Em algumas modalidades, uma sequência base de um oligonucleotídeo compreende pelo menos 10 bases contíguas de quaisquer desses oligonucleotídeos e que compreende o SNP. Sequências, dados e outras informações relacionadas a vários oligonucleotídeos de HTT para esse SNP são apresentadas

no presente documento e nos documentos WO2017015555 e WO2017192664.

[509] Em algumas modalidades, um SNP alvejado de HTT é rs2830088.

[510] Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT alveja SNP de HTT rs2830088 e tem uma sequência base que compreende o SNP (ou o complemento de uma sequência base que compreende o SNP) ou tem uma sequência base que compreende uma base do tipo selvagem que corresponde ao SNP (ou o complemento do mesmo). Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT alveja SNP de HTT rs2830088 e é: WV-15157, WV-15158, WV-15159, WV-15160, WV-15161, WV-15175, WV-15176, WV-15177, WV-15178, WV-15179, WV-15193, WV-15194, WV-15195, WV-15196, WV-15197, WV-15211, WV-15212, WV-15213, WV-15214, ou WV-15215. Em algumas modalidades, uma sequência base de um oligonucleotídeo compreende pelo menos 10 bases contíguas de quaisquer desses oligonucleotídeos e que compreende o SNP.

[511] Em algumas modalidades, um SNP de HTT alvejado é rs7685686.

[512] Os exemplos não limitantes de oligonucleotídeos de HTT que alvejam rs7685686 incluem os seguintes: ONT-450, ONT-451, ONT-452, WV-1077, WV-1078, WV-1079, WV-1080, WV-1081, WV-1082, WV-1083, WV-1084, WV-1508, WV-1509, WV-2023, WV-2024, WV-2025, WV-2026, WV-2027, WV-2028, WV-2029, WV-2030, WV-2031, WV-2032, WV-2033, WV-2034, WV-2035, WV-2036, WV-2037, WV-2038, WV-2039, WV-2040, WV-2041, WV-2042, WV-2043, WV-2044, WV-2045, WV-2046, WV-2047, WV-2048, WV-2049, WV-2050, WV-2051, WV-2052, WV-2053, WV-2054, WV-2055, WV-2056, WV-2057,

WV-2058, WV-2059, WV-2060, WV-2061, WV-2062, WV-2063, WV-2064, WV-2065, WV-2066, WV-2067, WV-2068, WV-2069, WV-2070, WV-2071, WV-2072, WV-2073, WV-2074, WV-2075, WV-2076, WV-2077, WV-2078, WV-2079, WV-2080, WV-2081, WV-2082, WV-2083, WV-2084, WV-2085, WV-2086, WV-2087, WV-2088, WV-2089, e WV-2090. Em algumas modalidades, uma sequência base de um oligonucleotídeo compreende pelo menos 10 bases contíguas de quaisquer desses oligonucleotídeos e que compreende o SNP.

[513] Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT alveja SNP de HTT rs7685686 e tem uma sequência base que compreende o SNP (ou o complemento de uma sequência base que compreende o SNP) ou tem uma sequência base que compreende uma base do tipo selvagem que corresponde ao SNP (ou o complemento do mesmo). Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT alveja SNP de HTT rs7685686 e é selecionado a partir de qualquer um de: WV-1077, WV-1078, WV-1079, WV-1080, WV-1081, WV-1082, WV-1083, WV-1084, WV-1508, WV-1509, WV-2023, WV-2024, WV-2025, WV-2026, WV-2027, WV-2028, WV-2029, WV-2030, WV-2031, WV-2032, WV-2033, WV-2034, WV-2035, WV-2036, WV-2037, WV-2038, WV-2039, WV-2040, WV-2041, WV-2042, WV-2043, WV-2044, WV-2045, WV-2046, WV-2047, WV-2048, WV-2049, WV-2050, WV-2051, WV-2052, WV-2053, WV-2054, WV-2055, WV-2056, WV-2057, WV-2058, WV-2059, WV-2060, WV-2061, WV-2062, WV-2063, WV-2064, WV-2065, WV-2066, WV-2067, WV-2068, WV-2069, WV-2070, WV-2071, WV-2072, WV-2073, WV-2074, WV-2075, WV-2076, WV-2077, WV-2078, WV-2079, WV-2080, WV-2081, WV-2082, WV-2083, WV-2084, WV-2085, WV-2086, WV-2087, WV-2088, WV-2089, WV-2090, WV-2163, WV-2164, WV-2269, WV-2270, WV-2271, WV-2272, WV-2374, WV-2375, WV-2416, WV-2417, WV-2418, e WV-2419. Em

algumas modalidades, um oligonucleotídeo tem uma sequência base que compreende pelo menos 10 bases contíguas de quaisquer desses oligonucleotídeos (ou o equivalente do tipo selvagem, que compreende o nucleotídeo do tipo selvagem na posição de SNP) ou um complemento do mesmo e que compreende o SNP. Sequências, dados e outras informações relacionadas a vários oligonucleotídeos de HTT para esse SNP são apresentadas no presente documento e nos documentos WO2017015555 e WO2017192664.

[514] Em algumas modalidades, um SNP alvejado de HTT é intrônico.

[515] Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT alveja um SNP que é intrônico.

[516] Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT alveja um intrônico SNP de HTT e tem uma sequência base que compreende o SNP (ou o complemento de uma sequência base que compreende o SNP) ou tem uma sequência base que compreende uma base do tipo selvagem que corresponde ao SNP (ou o complemento do mesmo).

[517] Os exemplos não limitantes de tais oligonucleotídeos incluem: WV-10783, WV-10784, WV-10785, WV-10786, WV-10787, WV-10788, WV-10789, WV-10790, WV-10791, WV-10792, WV-10793, WV-10794, WV-10795, WV-10796, WV-10797, WV-10798, WV-10799, WV-10800, WV-10801, WV-10802, WV-10803, WV-10804, WV-10805, WV-10806, WV-10807, WV-10808, WV-10809, WV-10810, WV-10811, WV-10812, WV-10813, WV-10814, WV-10815, WV-10816, e WV-10817.

[518] Em algumas modalidades, um pareamento de base em base a uma base em um sítio de SNP (uma base de SNP; um

pareamento de base em base a uma base de SNP, uma base de pareamento de SNP) em um transcrito, por exemplo, um mRNA de HTT, pode estar localizado em várias posições de um oligonucleotídeo, por exemplo, um oligonucleotídeo de HTT. Em algumas modalidades, uma base de pareamento de SNP está localizada na posição 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 ou 30 (contando a partir da extremidade 5') de um oligonucleotídeo. Em algumas modalidades, a posição 1 (contado a partir da extremidade 5') é também designada P1; a posição 2 (contado a partir da extremidade 5') é também designada P2; etc. Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo, por exemplo, um oligonucleotídeo de HTT, compreende uma base de pareamento de SNP na posição 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 ou 30 (contado a partir da extremidade 5').

[519] Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo, por exemplo, um oligonucleotídeo de HTT, compreende uma base de pareamento de SNP na Posição P1 (do oligonucleotídeo, em que a posição é contada como um número de bases de 5' a 3'). Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo, por exemplo, um oligonucleotídeo de HTT, compreende uma base de pareamento de SNP na Posição P2. Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo, por exemplo, um oligonucleotídeo de HTT, compreende uma base de pareamento de SNP na Posição P3. Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo, por exemplo, um oligonucleotídeo de HTT, compreende uma base de pareamento de SNP na Posição P4. Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo, por exemplo, um

oligonucleotídeo de HTT, compreende uma base de pareamento de SNP na Posição P5. Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo, por exemplo, um oligonucleotídeo de HTT, compreende uma base de pareamento de SNP na Posição P6. Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo, por exemplo, um oligonucleotídeo de HTT, compreende uma base de pareamento de SNP na Posição P7. Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo, por exemplo, um oligonucleotídeo de HTT, compreende uma base de pareamento de SNP na Posição P8. Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo, por exemplo, um oligonucleotídeo de HTT, compreende uma base de pareamento de SNP na Posição P9. Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo, por exemplo, um oligonucleotídeo de HTT, compreende uma base de pareamento de SNP na Posição P10. Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo, por exemplo, um oligonucleotídeo de HTT, compreende uma base de pareamento de SNP na Posição P11. Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo, por exemplo, um oligonucleotídeo de HTT, compreende uma base de pareamento de SNP na Posição P12. Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo, por exemplo, um oligonucleotídeo de HTT, compreende uma base de pareamento de SNP na Posição P13. Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo, por exemplo, um oligonucleotídeo de HTT, compreende uma base de pareamento de SNP na Posição P14. Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo, por exemplo, um oligonucleotídeo de HTT, compreende uma base de pareamento de SNP na Posição P15. Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo, por exemplo, um oligonucleotídeo de HTT, compreende uma base de pareamento de SNP na Posição P16. Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo, por exemplo, um

oligonucleotídeo de HTT, compreende uma base de pareamento de SNP na Posição P17. Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo, por exemplo, um oligonucleotídeo de HTT, compreende uma base de pareamento de SNP na Posição P18. Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo, por exemplo, um oligonucleotídeo de HTT, compreende uma base de pareamento de SNP na Posição P19. Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo, por exemplo, um oligonucleotídeo de HTT, compreende uma base de pareamento de SNP na Posição P20. Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo, por exemplo, um oligonucleotídeo de HTT, compreende uma base de pareamento de SNP na Posição P21. Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo, por exemplo, um oligonucleotídeo de HTT, compreende uma base de pareamento de SNP na Posição P22. Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo, por exemplo, um oligonucleotídeo de HTT, compreende uma base de pareamento de SNP na Posição P23. Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo, por exemplo, um oligonucleotídeo de HTT, compreende uma base de pareamento de SNP na Posição P24. Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo, por exemplo, um oligonucleotídeo de HTT, compreende uma base de pareamento de SNP na Posição P25. Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo, por exemplo, um oligonucleotídeo de HTT, compreende uma base de pareamento de SNP na Posição P26. Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo, por exemplo, um oligonucleotídeo de HTT, compreende uma base de pareamento de SNP na Posição P27. Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo, por exemplo, um oligonucleotídeo de HTT, compreende uma base de pareamento de SNP na Posição P28. Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo, por exemplo, um

oligonucleotídeo de HTT, compreende uma base de pareamento de SNP na Posição P29. Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo, por exemplo, um oligonucleotídeo de HTT, compreende uma base de pareamento de SNP na Posição P30.

[520] Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT compreende uma base com capacidade para pareamento de base a um SNP em um mRNA de HTT na Posição P3 (do oligonucleotídeo de HTT, em que a posição é contada como um número de bases contado a partir de 5' para 3'). Os exemplos não limitantes de tal oligonucleotídeo incluem, mas não são limitados a: WV-2023 e WV-2057.

[521] Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT compreende uma base com capacidade para pareamento de base a um SNP em um mRNA de HTT na Posição P4. Os exemplos não limitantes de tal oligonucleotídeo incluem, mas não são limitados a: WV-2024, WV-2025, WV-2058, e WV-2059.

[522] Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT compreende uma base com capacidade para pareamento de base to um SNP in um mRNA de HTT na Posição P5. Os exemplos não limitantes de tal oligonucleotídeo incluem, mas não são limitados a: WV-2026, WV-2027, WV-2060, e WV-2061.

[523] Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT compreende uma base com capacidade para pareamento de base to um SNP in um mRNA de HTT na Posição P6. Os exemplos não limitantes de tal oligonucleotídeo incluem, mas não são limitados a: WV-2028, WV-2029, WV-2062, e WV-2063.

[524] Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT compreende uma base com capacidade para pareamento de base

to um SNP in um mRNA de HTT na Posição P7. Os exemplos não limitantes de tal oligonucleotídeo incluem, mas não são limitados a: WV-2030, WV-2031, WV-2064, e WV-2065.

[525] Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT compreende uma base com capacidade para pareamento de base to um SNP in um mRNA de HTT na Posição P8. Os exemplos não limitantes de tal oligonucleotídeo incluem, mas não são limitados a: WV-2032, WV-2033, WV-2066, e WV-2067.

[526] Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT compreende uma base com capacidade para pareamento de base to um SNP in um mRNA de HTT na Posição P9. Os exemplos não limitantes de tal oligonucleotídeo incluem, mas não são limitados a: WV-2034, WV-2035, WV-2068, e WV-2069.

[527] Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT compreende uma base com capacidade para pareamento de base to um SNP in um mRNA de HTT na Posição P10. Os exemplos não limitantes de tal oligonucleotídeo incluem, mas não são limitados a: WV-2036, WV-2037, WV-2038, WV-2070, WV-2071, e WV-2072.

[528] Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT compreende uma base com capacidade para pareamento de base to um SNP in um mRNA de HTT na Posição P11. Os exemplos não limitantes de tal oligonucleotídeo incluem, mas não são limitados a: WV-2039, WV-2040, WV-2041, WV-2042, WV-2073, WV-2074, WV-2075, e WV-2076.

[529] Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT compreende uma base com capacidade para pareamento de base to um SNP in um mRNA de HTT na Posição P12. Os exemplos não limitantes de tal oligonucleotídeo incluem, mas não são limitados

a: WV-2043, WV-2044, WV-2045, WV-2046, WV-2077, WV-2078, WV-2079, e WV-2080.

[530] Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT compreende uma base com capacidade para pareamento de base to um SNP in um mRNA de HTT na Posição P13. Os exemplos não limitantes de tal oligonucleotídeo incluem, mas não são limitados a: WV-2047, WV-2048, WV-2049, WV-2050, WV-2081, WV-2082, WV-2083, e WV-2084.

[531] Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT compreende uma base com capacidade para pareamento de base to um SNP in um mRNA de HTT na Posição P14. Os exemplos não limitantes de tal oligonucleotídeo incluem, mas não são limitados a: WV-2051, WV-2052, WV-2053, WV-2085, e WV-2087.

[532] Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT compreende uma base com capacidade para pareamento de base to um SNP in um mRNA de HTT na Posição P15. Os exemplos não limitantes de tal oligonucleotídeo incluem, mas não são limitados a: WV-2054, WV-2055, WV-2088, e WV-2089.

[533] Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT compreende uma base com capacidade para pareamento de base to um SNP in um mRNA de HTT na Posição P16. Os exemplos não limitantes de tal oligonucleotídeo incluem, mas não são limitados a: WV-2056, e WV-2090.

[534] Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT compreende um BrdU. Os exemplos não limitantes de tal oligonucleotídeo incluem: WV-1235, WV-1788, WV-1789, WV-1790, WV-2022 e WV-1234.

[535] Os dados relacionados à eficácia de vários oligonucleotídeos de HTT que alvejam vários SNPs de HTT são mostrados nos Exemplos no presente documento e nos documentos WO2017015555 e WO2017192664.

[536] As sequências, dados e outras informações relacionadas a esses vários oligonucleotídeos, incluindo WV-905, WV-911, WV-917, WV-931, WV-937, WV-944, WV-945, WV-945, WV-1085, WV-1086, WV-1087, WV-1088, WV-1089, WV-1090, WV-1091, WV-1092, WV-1497, WV-2063, WV-2067, WV-2069, WV-2072, WV-2076, WV-2077, WV-2416, WV-2417, WV-2418, WV-2419, WV-2589, WV-2590, WV-2591, WV-2592, WV-2593, WV-2594, WV-2595, WV-2596, WV-2597, WV-2598, WV-2599, WV-2600, WV-2601, WV-2602, WV-2603, WV-2604, WV-2605, WV-2606, WV-2607, WV-2608, WV-2609, WV-2610, WV-2611, WV-2612, WV-2614, WV-2615, WV-2616, WV-2617, WV-2618, WV-2619, WV-2620, WV-2671, WV-2672, WV-2673, e WV-2675, são fornecidas no presente documento e, por exemplo, nos documentos WO2017015555 e WO2017192664.

[537] Em algumas modalidades, a presente revelação se refere a qualquer oligonucleotídeo que compreende uma sequência de qualquer oligonucleotídeo ou que compreende uma extensão de 10 ou mais bases consecutivas da sequência de qualquer oligonucleotídeo revelado no presente documento ou no documento WO2017015555 ou WO2017192664, em que quaisquer uma ou mais bases são substituídas por inosina.

[538] Em algumas modalidades, a presente revelação se refere a qualquer oligonucleotídeo que compreende uma sequência de qualquer oligonucleotídeo ou que compreende uma extensão de 10 ou mais bases consecutivas da sequência de

qualquer oligonucleotídeo revelado no presente documento ou no documento WO2017015555; WO2017192664; W00201200366; WO2011 / 034072; WO2014 / 010718; WO2015 / 108046; WO2015 / 108047; WO2015 / 108048; WO 2011 / 005761; WO 2011 / 108682; WO 2012 / 039448; WO 2018 / 067973; WO2005 / 028494; WO2005 / 092909; WO2010 / 064146; WO2012 / 073857; WO2013 / 012758; WO2014 / 010250; WO2014 / 012081; WO2015 / 107425; WO2017 / 015555; WO2017 / 015575; WO2017 / 062862; WO2017 / 160741; WO2017 / 192664; WO2017 / 192679; WO2017 / 210647; WO2018 / 022473; ou WO2018 / 098264, em que quaisquer uma ou mais bases são substituídas por inosina.

Faseamento

[539] Várias técnicas podem ser usadas para determinar se um alelo de SNP específico está no mesmo cromossomo que uma sequência associada à doença, por exemplo, expansão de repetição de CAG para HTT. Tipicamente, se o alelo de SNP e a expansão de repetição de CAG estiverem no mesmo cromossomo, um oligonucleotídeo de HTT que alveja aquele alelo de SNP pode também "alvejar" a expansão de repetição de CAG associada à doença, permitindo, por meio disso, uma diminuição na expressão, nível e/ou atividade do alelo de HTT com a mutação associada à doença. De tal modo, por exemplo, um oligonucleotídeo de HTT pode ser usado em um tratamento para um distúrbio relacionado a HTT como doença de Huntington. Um oligonucleotídeo de HTT que alveja um SNP pode, dessa forma, preferencialmente diminuir a expressão, nível e/ou atividade de um alelo de HTT mutante em comparação com o alelo do tipo selvagem.

[540] Humanos, dentre outros seres vivos, são diploides, e determinam que a ligação de alelos de loci genéticos

nos mesmos ou em diferentes cromossomos é desejável para técnicas de faseamento. As sequências em cromossomos correspondentes são conhecidas como haplótipos. O processo de determinação de quais alelos estão em quais cromossomos é conhecido como faseamento, faseamento de haplótipo ou haplotipificação. As informações de faseamento são úteis em estratificação de paciente, ciência forense e várias outras aplicações no tratamento de doenças e distúrbios relacionados a HTT como doenças de Huntington. Para informações gerais adicionais sobre faseamento, consulte, por exemplo: Twehey et al. 2011 Nat. Rev. Genet. 12: 215-223; e Glusman et al. 2014 Genome Med. 6:73.

[541] Os dados de faseamento podem ser importantes em terapias específicas de alelo para doenças como doença de Huntington. Em algumas doenças, uma lesão genética como uma repetição, deleção, inserção, inversão ou outra mutação prejudicial foi identificada, como uma repetição de CAG expandida em alelos de HTT mutantes (e associados à doença). Em alguns pacientes, um alelo de um gene como HTT pode compreender uma mutação associada à doença em um locus genético, enquanto o outro alelo é normal, do tipo selvagem ou de outro modo não associado à doença. Em algumas modalidades, uma terapia específica de alelo pode alvejar um alelo de HTT que compreende uma mutação associada à doença, mas não o alelo do tipo selvagem correspondente. Em algumas modalidades, uma terapia específica de alelo pode alvejar um alelo de HTT que compreende uma mutação associada à doença em um locus particular, como uma expansão de repetição de CAG (ou trato de CAG expandido), mas não alvejando diretamente o locus, mas, de preferência, alvejando um locus diferente no alelo

mutante. Como um exemplo não limitante, uma terapia específica de alelo pode alvejar um alelo que compreende uma mutação associada à doença em um locus ao alvejar um locus diferente no mesmo alelo, como um SNP (polimorfismo de nucleotídeo único) no mesmo gene.

[542] Como um exemplo não limitante, algumas lesões genéticas associadas à doença podem ser difíceis de alvejar ou, de outro modo, não prontamente passíveis de alvejamento. Como um exemplo não limitante, alguns genes como HTT mutante compreendem repetições (por exemplo, repetições de trinucleotídeo ou tetranucleotídeo); em alguns casos, como doença de Huntington, um pequeno número de repetições não é associado à doença, mas um número anormalmente grande de repetições, ou uma expansão de repetição, associado é doença. Devido ao fato de existirem repetições tanto nos alelos do tipo selvagem quanto nos mutantes, pode ser difícil alvejar as repetições associadas à doença diretamente. Entretanto, se uma variante de SNP particular existir no mesmo alelo que a expansão de repetição associada à doença, mas não no alelo do tipo selvagem, aquela variante de SNP pode ser usada para alvejar uma terapia específica de alelo que alveja o alelo mutante, mas não o alelo do tipo selvagem.

[543] Como um exemplo não limitante, os dados de faseamento para um indivíduo indicam se um SNP específico está em fase (por exemplo, no mesmo cromossomo) que a lesão e, desse modo, aquele SNP pode ser alvejado com um ácido nucleico terapêutico. O agente terapêutico pode, então, alvejar o gene mutante, enquanto não alveja o alelo do tipo selvagem. A obtenção dos dados de faseamento para alvejar apenas o alelo mutante pode

ser especialmente útil se a expressão do alelo do tipo selvagem for essencial.

[544] Como outro exemplo não limitante, as informações de faseamento são úteis se for sabido que um indivíduo tem tanto um alelo do tipo selvagem quanto um alelo mutante de cada de dois loci genéticos no mesmo gene. As informações de faseamento revelarão se ambas as cópias do gene têm, cada, um alelo mutante, ou se uma cópia do gene tem duas mutações, enquanto a outra é do tipo selvagem em ambos os alelos.

[545] Em algumas modalidades, a presente revelação apresenta, entre outros, vários métodos para faseamento de loci genéticos em um modelo de ácido nucleico. Como exemplos sem limitação, a presente revelação apresenta métodos para escalonar uma localização genética, tal como uma lesão genética (tal como uma inversão, fusão, deleção, inserção ou outra mutação) e outra localização genética (tal como um SNP) em um cromossomo; as duas localizações genéticas podem estar no mesmo gene, ou em genes diferentes.

[546] Em um exemplo não limitante, um paciente exemplificativo pode ter doença de Huntington, que está ligada a uma mutação no gene Huntingtina (HTT) que compreende um número excessivo de repetições (por exemplo, uma expansão de repetição) da sequência CAG. Em algumas modalidades, o paciente pode estar sob consideração para tratamento com um agente terapêutico específico de alelo (por exemplo, um oligonucleotídeo antissenso ou agente de RNAi) que reconhece uma variante alélica específica de um locus genético no gene HTT (que está fora da expansão de repetição), como um exemplo não limitante, um SNP. Se o

faseamento revelar que o mesmo cromossomo do paciente compreende tanto a expansão de repetição quanto a variante alélica específica de um locus genético (por exemplo, um SNP) reconhecida pelo agente terapêutico específico de alelo, então, o paciente é elegível para tratamento com o agente terapêutico específico de alelo.

[547] Vários métodos para faseamento são conhecidos na técnica, incluindo, porém sem limitação, aqueles descritos em: WO2018/022473; e Berger et al. 2015 Res. Comp. Mol. Biol. 9029: 28-29; Castel et al. 2015 Genome Biol. 16: 195; Castel et al. 2016 phASER: Long range phasing and haplotypic expression from RNA sequencing, doi: <http://dx.doi.org/10.1101/039529>; Delaneau et al. 2012 Nat. Methods 9: 179--181; Garg et al. 2016 Read-Based Phasing of Related Individuals; Hickey et al. 2011 Genet. Select. Evol. 43:12; Kuleshov et al. 2014 Nat. Biotech. 32: 261-266; Laver et al. 2016 Nature Scientific Reports | 6:21746 | DOI: 10.1038/srep21746; O'Connell et al. 2014 PLoS ONE 10: e1004234; Regan et al. 2015 PloS ONE 10: e0118270; Roach et al. 2011 Am. J. Hum. Genet. 89: 382-397; e Yang et al. 2013 Bioinformatics 29: 2245-2252. Em algumas modalidades, o sequenciamento, particularmente sequenciamento que pode produzir leituras simples longas, pode ser utilizado para faseamento.

Oligonucleotídeos de HTT específicos abrangentes

[548] Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT reduz expressão, nível e/ou atividade tanto de alelo mutante quanto de HTT do tipo selvagem ou produtos do mesmo sem

seletividade significativa. Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT não alveja uma região que compreende um SNP; por exemplo, o oligonucleotídeo de HTT é completamente complementar a uma sequência em um gene HTT ou mRNA que está presente em todos, essencialmente em todos ou quase todos os seres humanos. Tal HTT pode ser considerado como um oligonucleotídeo de HTT específico abrangente e não pode distinguir entre o alelo do tipo selvagem e alelo mutante de HTT, mas pode ser útil em diminuir suficientemente a expressão, nível e/ou atividade do alelo mutante de HTT (embora, em pelo menos alguns casos, diminuindo concomitantemente a expressão, nível e/ou atividade do alelo de HTT do tipo selvagem). Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT específico abrangente tem capacidade para mediar uma diminuição na expressão, nível e/ou atividade de um gene HTT mutante ou um produto gênico do mesmo que é suficiente para melhorar, prevenir ou atrasar o início de doença de Huntington ou pelo menos um sintoma da mesma, enquanto simultaneamente o oligonucleotídeo de HTT específico abrangente não diminui a expressão, nível e/ou atividade do gene do tipo selvagem ou um produto gênico suficiente para provocar um efeito prejudicial no indivíduo ou paciente.

[549] As reduções exemplificativas em níveis, atividades e/ou expressão de um gene HTT-alvo ou um produto gênico do mesmo conforme mediadas por vários oligonucleotídeos de HTT, alguns dos quais são específicos abrangentes, são descritas no presente documento.

[550] Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT não alveja um SNP. Em algumas modalidades, uma sequência base não compreende um SNP.

[551] Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT tem uma sequência base que não é caracterizada por um SNP conhecido; em algumas modalidades, tal oligonucleotídeo pode ter capacidade para *knocking down* tanto HTT do tipo selvagem quanto mutante, e em algumas modalidades, tal oligonucleotídeo é um oligonucleotídeo específico abrangente.

[552] Um exemplo não limitante de um oligonucleotídeo específico abrangente é um oligonucleotídeo de HTT tendo uma sequência base que é ou compreende a sequência CTCAGTAACATTGACACCAC, ou uma extensão da mesma (por exemplo, 10 bases contíguas), e que não compreende um SNP em sua sequência base. Os exemplos não limitantes de um oligonucleotídeo tendo a sequência base de CTCAGTAACATTGACACCAC incluem: WV-1789, WV-1790 e WV-9679.

[553] Outro oligonucleotídeo conhecidos na técnica que tem a mesma sequência base que CTCAGTAACATTGACACCAC é ISIS HuASO, 5'-CTCAGtaacattgacACCAC- 3', com nucleotídeos em caixa alta contendo modificações de 2'-O- (2-metoxi)etila e nucleotídeos sem caixa alta contendo 2'-desóxi, conforme descrito em Kordasiewicz et al. 2012 *Neuron* 74(6): 1031-44. Um oligonucleotídeo que tem essa sequência base é também descrito em Southwell et al. 2018 *Science Translational Medicine* Vol. 10, Expedição 461, eaar3959.

[554] Os oligonucleotídeos de HTT pan-específicos que têm as sequências bases de CTCGACTAAAGCAGGATTTC,

CCTGCATCAGCTTTATTTGT, e TCTCTATTGCACATTCCAAG foram relatados em Southwell et al. 2014 Mol. Ther. 22: 2093-2106. Em algumas modalidades, a presente revelação se refere a um oligonucleotídeo de HTT específico abrangente que tem uma sequência base que é ou compreende CTCGACTAAAGCAGGATTC, CCTGCATCAGCTTTATTTGT ou TCTCTATTGCACATTCCAAG, ou uma extensão da mesma (por exemplo, 10 bases contíguas) e não compreende um SNP. Em qualquer sequência descrita no presente documento, cada T pode ser independentemente substituído com U e vice-versa.

[555] Em algumas modalidades, a presente revelação se refere a uma composição de oligonucleotídeo que compreende uma pluralidade de oligonucleotídeos, em que os oligonucleotídeos são oligonucleotídeos de HTT específicos abrangentes que compreendem pelo menos uma ligação internucleotídica quiralmemente controlada. Em algumas modalidades, uma ligação internucleotídica quiralmemente controlada é uma ligação internucleotídica de fosforotioato quiralmemente controlada. Em algumas modalidades, uma ligação internucleotídica quiralmemente controlada é uma ligação internucleotídica de fosforotioato quiralmemente controlada de Sp. Em algumas modalidades, uma ligação internucleotídica quiralmemente controlada é uma ligação internucleotídica de fosforotioato quiralmemente controlada Rp. Em algumas modalidades, os oligonucleotídeos compreendem pelo menos uma ligação internucleotídica de fosforotioato quiralmemente controlada Sp e pelo menos uma ligação internucleotídica quiralmemente controlada Rp.

Metabólitos e Versões Encurtadas de Oligonucleotídeos

[556] Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo, por exemplo, um oligonucleotídeo de HTT, corresponde a um metabólito produzido por clivagem (por exemplo, clivagem enzimática por uma nuclease) de um oligonucleotídeo mais longo, por exemplo, um oligonucleotídeo de HTT mais longo. Em algumas modalidades, a presente revelação se refere a um oligonucleotídeo de HTT que corresponde a um metabólito produzido pela clivagem de um oligonucleotídeo de HTT descrito no presente documento. Em algumas modalidades, a presente revelação se refere a um oligonucleotídeo de HTT que corresponde a uma porção ou fragmento de um oligonucleotídeo de HTT revelado no presente documento.

[557] Vários experimentos foram realizados, em que um oligonucleotídeo foi incubado *in vitro* na presença de qualquer uma dentre várias substâncias que compreendem nucleases. Em vários experimentos, tais substâncias incluem homogenato cerebral, fluido cerebrospinal ou plasma de rato Sprague-Dawley ou macaco *Cynomolgus*. Plasma foi heparinizado. Os oligonucleotídeos foram incubados por vários pontos no tempo (por exemplo, 0, 1, 2, 3, 4 ou 5 dias para homogenato de tecido cerebral, com um período de incubação de 0, 1 ou 2 dias; 0, 1, 2, 4, 8, 16, 24 ou 48 h para fluido cerebrospinal; ou 0, 1, 2, 4, 8, 16 ou 24 h para plasma). A pré-incubação indica que o homogenato é incubado a 37 °C por 0, 24 ou 48 h para ativar as enzimas antes de adicionar o oligonucleotídeo. A concentração final e o volume de oligonucleotídeos foi de 20 µM em 200 µl. Os produtos produzidos por clivagem dos oligonucleotídeos foram analisados por LC/MS.

[558] Um oligonucleotídeo de teste tinha um comprimento de 20 bases e foi testado em homogenato de cérebro de rato, rendendo metabólitos principais que foram truncados na extremidade 5' por 4, 10, 11, 12, ou 13 bases, deixando metabólitos que representam a extremidade 3' do oligonucleotídeo e que tinham 16, 10, 9, 8 ou 7 bases de comprimento, respectivamente. Esse oligonucleotídeo também produziu um metabólito que era um fragmento 5' que tinha 12 bases de comprimento (truncado na extremidade 3' por 8 bases). Um segundo oligonucleotídeo tinha um comprimento de 20 bases e foi testado em homogenato de cérebro de rato, rendendo metabólitos principais que foram truncados na extremidade 3' por 4, 8, 9, ou 10 bases, deixando metabólitos que representam a extremidade 5' do oligonucleotídeo e que tinham 16, 12, 11 ou 10 bases de comprimento, respectivamente. Os dois oligonucleotídeos testados compreendem ligações internucleotídicas que são fosfodiésteres, fosforotioatos na configuração *Rp*, e fosforotioatos na configuração *Sp*. Em geral, os fosfodiésteres foram mais frágeis que o fosforotioato na configuração *Rp* ou o fosforotioato na configuração *Sp*. Em alguns casos, um metabólito de um oligonucleotídeo representou o produto de uma clivagem em uma ligação de fosfato natural.

[559] Em algumas modalidades, a presente revelação se refere a um oligonucleotídeo que corresponde a um metabólito de um oligonucleotídeo, por exemplo, um oligonucleotídeo de HTT, revelado no presente documento. Em algumas modalidades, a presente revelação se refere a um oligonucleotídeo que tem 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 ou mais bases a menos que um

oligonucleotídeo revelado no presente documento. Em algumas modalidades, a presente revelação se refere a um oligonucleotídeo que tem uma sequência de base que tem 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10,11, 12, 13, ou mais bases mais curtas que aquelas de um oligonucleotídeo revelado no presente documento.

[560] Em algumas modalidades, um metabólito é designado como 3'-N-#, ou 5'-N-#, em que # indica o número de bases removidas, e 3' ou 5' indica qual extremidade da molécula a partir da qual as bases foram deletadas. Por exemplo, 3'-N-1 indica um fragmento ou metabólito em que 1 base foi removida da extremidade 3'.

[561] Em algumas modalidades, a presente revelação se refere a um oligonucleotídeo que corresponde a um fragmento ou metabólito de um oligonucleotídeo revelado no presente documento, em que o fragmento ou metabólito pode ser descrito como correspondendo a 3'-N-1, 3'-N-2, 3'-N-3, 3'-N-4, 3'-N-5, 3'-N-6, 3'-N-7, 3'-N-8, 3'-N-9, 3'-N-10, 3'-N-11, 3'-N-12, 5'-N-1, 5'-N-2, 5'-N-3, 5'-N-4, 5'-N-5, 5'-N-6, 5'-N-7, 5'-N-8, 5'-N-9, 5'-N-10, 5'-N-11, ou 5'-N-12 de um oligonucleotídeo descrito no presente documento.

[562] Em algumas modalidades, a presente revelação se refere a um oligonucleotídeo que tem 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10,11, 12, 13, ou mais bases mais curtas na extremidade 5' que um oligonucleotídeo revelado no presente documento. Em algumas modalidades, a presente revelação se refere a um oligonucleotídeo que tem uma sequência de base que tem 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10,11, 12, 13, ou mais bases mais curtas na extremidade 5' que aquelas de um oligonucleotídeo revelado no

presente documento. Em algumas modalidades, a presente revelação se refere a um oligonucleotídeo que tem 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10,11, 12, 13, ou mais bases mais curtas na extremidade 3' que um oligonucleotídeo revelado no presente documento. Em algumas modalidades, a presente revelação se refere a um oligonucleotídeo que tem uma sequência de base que tem 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10,11, 12, 13, ou mais bases mais curtas na extremidade 3' que aquelas de um oligonucleotídeo revelado no presente documento.

[563] Em algumas modalidades, a presente revelação se refere a um que corresponde a um metabólito de um oligonucleotídeo, em que o metabólito é truncado na extremidade 5' e/ou 3' em relação ao oligonucleotídeo revelado no presente documento. Em algumas modalidades, a presente revelação se refere a um que corresponde a um metabólito de um oligonucleotídeo, em que o metabólito é truncado tanto na extremidade 5' como na 3' em relação ao oligonucleotídeo revelado no presente documento. Em algumas modalidades, a presente revelação se refere a um oligonucleotídeo que tem 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10,11, 12, 13, ou mais bases totais mais curtas na extremidade 5' e/ou 3' que um oligonucleotídeo revelado no presente documento. Em algumas modalidades, a presente revelação se refere a um oligonucleotídeo que tem uma sequência de base que tem 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10,11, 12, 13, ou mais bases totais mais curtas na extremidade 5' e/ou 3' que aquelas de um oligonucleotídeo revelado no presente documento.

[564] Em algumas modalidades, a presente revelação se refere a um oligonucleotídeo que pode ser representado por um

produto de clivagem de um oligonucleotídeo revelado no presente documento, que é clivado em um fosfodiéster. Em algumas modalidades, a presente revelação se refere a um oligonucleotídeo que pode ser representado por um produto de clivagem de um oligonucleotídeo revelado no presente documento, se tal oligonucleotídeo foi clivado em um fosforotioato na configuração Rp. Em algumas modalidades, a presente revelação se refere a um oligonucleotídeo que pode ser representado por um produto de clivagem de um oligonucleotídeo revelado no presente documento, se tal oligonucleotídeo foi clivado em um fosforotioato na configuração Rp.

Caracterização e Avaliação

[565] Em algumas modalidades, as propriedades e/ou atividades de oligonucleotídeo de HTTs e composições do mesmo podem ser caracterizadas e/ou avaliadas com o uso de várias tecnologias disponíveis para aqueles técnicos no assunto, por exemplo, ensaios bioquímicos (por exemplo, ensaios de RNase H), ensaios à base de célula, modelos animais, testes clínicos, etc.

[566] Em algumas modalidades, um método de identificação e/ou caracterização de uma composição de oligonucleotídeo, por exemplo, uma composição de oligonucleotídeo de HTT, compreende etapas de:

fornecer pelo menos uma composição que compreende uma pluralidade de oligonucleotídeos; e

avaliar a entrega relativa a uma composição de referência.

[567] Em algumas modalidades, a presente revelação fornece um método de identificação e/ou caracterização de uma

composição de oligonucleotídeo, por exemplo, uma composição de oligonucleotídeo de HTT, compreende etapas de:

fornecer pelo menos uma composição que compreende uma pluralidade de oligonucleotídeos; e

avaliar absorção celular em relação a uma composição de referência.

[568] Em algumas modalidades, a presente revelação fornece um método de identificação e/ou caracterização de uma composição de oligonucleotídeo, por exemplo, uma composição de oligonucleotídeo de HTT, compreende etapas de:

fornecer pelo menos uma composição que compreende uma pluralidade de oligonucleotídeos; e

avaliar redução de transcritos de um gene-alvo e/ou um produto codificado desse modo em relação a uma composição de referência.

[569] Em algumas modalidades, as propriedades e/ou atividades de oligonucleotídeos, por exemplo, oligonucleotídeo de HTTs, e composições do mesmo são em comparação com oligonucleotídeo de referências e composições do mesmo, respectivamente.

[570] Em algumas modalidades, uma composição de oligonucleotídeo de referência é uma composição de oligonucleotídeo estereoaleatória. Em algumas modalidades, uma composição de oligonucleotídeo de referência é uma composição de oligonucleotídeos estereoaleatória cujas todas as ligações internucleotídicas são fosforotioato. Em algumas modalidades, uma composição de oligonucleotídeo de referência é uma composição de oligonucleotídeo de DNA com todas as ligações de fosfato. Em

algumas modalidades, uma composição de oligonucleotídeo de referência é, de outro modo, idêntico a uma composição de oligonucleotídeo quiralmemente controlada fornecida exceto que não é quiralmemente controlada. Em algumas modalidades, uma composição de oligonucleotídeo de referência é, de outro modo, idêntico a uma composição de oligonucleotídeo quiralmemente controlada fornecida exceto que tem um modelo de estereoquímica diferente. Em algumas modalidades, uma composição de oligonucleotídeo de referência é similar a uma composição de oligonucleotídeo fornecida exceto que tem uma modificação diferente de um ou mais açúcares, base e/ou ligação internucleotídica, ou modelo de modificações diferentes. Em algumas modalidades, uma composição de oligonucleotídeo é estereoaleatória e uma composição de oligonucleotídeo de referência também é estereoaleatória, mas as mesmas diferem em relação ao açúcar e/ou modificação (ou modificações) de base ou modelos do mesmo.

[571] Em algumas modalidades, uma composição de referência é uma composição de oligonucleotídeos que tem a mesma sequência base e as mesmas modificações químicas. Em algumas modalidades, uma composição de referência é uma composição de oligonucleotídeos que tem a mesma sequência base e o mesmo modelo de modificações químicas. Em algumas modalidades, uma composição de referência é uma composição de oligonucleotídeos quiralmemente não controlada (ou estereoaleatória) que tem a mesma sequência base e modificações químicas. Em algumas modalidades, uma composição de referência é uma composição de oligonucleotídeos quiralmemente não controlada (ou estereoaleatória) da mesma

constituição, mas é, de outro modo, idêntica a uma composição de oligonucleotídeo quiralmemente controlada fornecida.

[572] Em algumas modalidades, o sufixo "r" é anexo à designação de uma composição de oligonucleotídeo estereoaleatória; por exemplo, WV-2614, que é estereoaleatória, também é designada WV-2614r. Em algumas modalidades, o sufixo "p" é anexo à designação de uma composição de oligonucleotídeo quiralmemente-controlada (ou estereopura); por exemplo, WV-2599, que é estereopura, também é designada WV-2599p. Os sufixos "r" e "p" são opcionais.

[573] Em algumas modalidades, uma composição de referência é uma composição de oligonucleotídeos que tem a mesma sequência base, mas diferentes modificações químicas, incluindo, porém sem limitação, modificações químicas descritas no presente documento. Em algumas modalidades, uma composição de referência é uma composição de oligonucleotídeos que tem a mesma sequência base, mas diferentes modelos de ligações internucleotídicas e/ou estereoquímica de ligações internucleotídicas e/ou modificações químicas.

[574] Vários métodos são conhecidos na técnica para detecção de produtos gênicos, cuja expressão, nível e/ou atividade pode ser alterado após a introdução ou administração de um oligonucleotídeo fornecido. Por exemplo, transcritos e seu *knockdown* podem ser detectados e quantificados com qPCR, e níveis proteicos podem ser determinados através de *Western blot*.

[575] Em algumas modalidades, a avaliação de eficácia de oligonucleotídeos pode ser realizada em ensaios bioquímicos ou *in vitro* em células. Em algumas modalidades,

oligonucleotídeos fornecidos podem ser introduzidos em células através de vários métodos disponíveis para aqueles técnicos no assunto, por exemplo, entrega gimnótica, transfecção, lipofecção, etc.

[576] Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT é testado em uma célula ou modelo animal de HD.

[577] Em algumas modalidades, um modelo celular de HD é uma célula que compreende um gene HTT do tipo selvagem e/ou mutante. Em algumas modalidades, um modelo celular ou modelo animal que compreende um gene HTT do tipo selvagem pode ser usado como um controle em um experimento envolvendo o *knockdown* de um gene HTT mutante em um modelo celular ou modelo animal correspondente. Em algumas modalidades, em que um oligonucleotídeo de HTT é projetado para realizar *knock down* em alelos tanto do tipo selvagem quanto HTT mutantes (por exemplo, um oligonucleotídeo de HTT pan-específico), um modelo celular e/ou modelo animal que compreende um alelo do tipo selvagem e/ou HTT mutante pode ser usado para avaliar a capacidade de o oligonucleotídeo de HTT realizar *knock down* em HTT.

[578] Em algumas modalidades, um modelo celular de HD é um neurônio iCell ou neurônio derivado de iPSC.

[579] Em algumas modalidades, um modelo celular de HD é uma célula PC12 que expressa o gene de huntingtina mutante.

[580] Em algumas modalidades, um modelo celular de HD é um fibroblasto de paciente HD.

[581] Em algumas modalidades, um modelo celular de HD é uma célula feocromocitoma de rato PC6-3, que foi cotransfectada supostamente com HTT humano de CMV (37Qs) e

plasmídeos de grampo de siRNA U6. Consulte, por exemplo: US10072264.

[582] Em algumas modalidades, um modelo celular de HD é uma célula estriatal a partir de camundongos *knock-in* Hdh Q111, que portam 111 repetições de CAG inseridas no locus de huntingtina murino. Consulte, por exemplo: Trettel et al. Human Mol. Genet., 2000, 9, 2799-2809.

[583] Em algumas modalidades, um modelo celular de HD é uma linhagem celular estriada murina com huntingtina do tipo selvagem, STHdhQ7/7 (Q7/7) e/ou huntingtina mutante, STHdhQ111/111 (Q111/111).

[584] Em algumas modalidades, um modelo celular de HD é uma linhagem celular estriada murina com huntingtina do tipo selvagem, STHdhQ7/7 (Q7/7) e huntingtina mutante, STHdhQ111/111 (Q111/111).

[585] Em algumas modalidades, um modelo celular compreende: um construto que abrange éxons 1-3 de HTT murino contendo uma expansão de 79 repetições de CAG, o camundongo equivalente de N171-82Q.

[586] Muitas tecnologias para avaliar atividades e/ou propriedades de oligonucleotídeos em animais são conhecidas e praticadas por aqueles técnicos no assunto e podem ser utilizadas de acordo com a presente revelação. Em algumas modalidades, a avaliação de um oligonucleotídeo pode ser realizada em um animal. Vários animais podem ser usados para avaliar propriedades e atividades de oligonucleotídeos e composições fornecidas do mesmo.

[587] A identificação do gene HTT permitiu o desenvolvimento de modelos animais da doença, incluindo camundongos transgênicos que carregam formas humanas ou murinas mutadas do gene. Modelos incluem camundongos que carregam um fragmento do gene humano, tipicamente, o primeiro dos um ou dois éxons, que contém a expansão de glutamina (ou o equivalente do tipo selvagem), além do gene murino, endógeno, do tipo selvagem e interrompido; camundongos que carregam a huntingtina humana de comprimento total com uma região de repetição de glutamina expandida, novamente com o gene murino endógeno; e camundongos com repetições de CAG patogênicas na região de repetição de CAG. Todos os modelos têm pelo menos alguns recursos compartilhados com a doença humana. Esses camundongos permitiram o teste de diversos diferentes agentes terapêuticos para a prevenção, melhora e tratamento de HD (consulte, por exemplo, Hersch e Ferrante, 2004. *NeuroRx*.1:298-306) com o uso de diversos pontos finais. Acredita-se que os compostos funcionem por diversos mecanismos diferentes incluindo inibição por transcrição, inibição por caspase, inibição por histona desacetilase, antioxidante, inibição por huntingtina/antioxidante, biogenergético/antioxidante, antiexcitotóxico e antiapoptótico.

[588] Vários modelos animais de HD foram relatados na literatura. Esses incluem, como exemplos não limitantes, aqueles relatados em: Diaz-Hernandez et al. 2005. *J. Neurosci.* 25:9773-81; Wang et al. 2005. *Nuerosci. Res.* 53:241-9; Machida et al. 2006. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 343:190-7; Harper et al. 2005. *PNAS* 102:5820-25; ou Rodrigues-Lebron et al. 2005. *Mol. Ther.* 12:618-33; Mangiarini L. et al., *Cell.* 1996 Nov; 87(3):493-

506; e Southwell et al. *Science Translational Medicine* 03 de outubro 2018: Volume 10, Expedição 461, eaar3959; ou Meade et al., *J. Comp. Neurol.* 449:241-269, 2002.

[589] Para informações relacionadas a modelos animais e outros procedimentos experimentais relacionados a HTT, consulte aqueles observados no presente documento ou na técnica relevante, incluindo, por exemplo: Hersch e Ferrante 2004 *NeuroRx*. 1:298-306; Diaz-Hernandez et al. 2005. *J. Neurosci.* 25:9773-81; Wang et al. 2005. *Nuerosci. Res.* 53:241-9; Machida et al. 2006. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 343:190-7; Harper et al. 2005. *PNAS* 102:5820-25; Rodrigues-Lebron et al. 2005. *Mol. Ther.* 12:618-33; Nguyen et al. 2005. *PNAS* 102:11840-45.

[590] Em algumas modalidades, um modelo animal de HD é um camundongo que carrega a huntingtina humana de comprimento total com uma região de repetição de glutamina expandida, novamente com o gene murino endógeno; e camundongos com repetições de CAG patogênicas na região de repetição de CAG. Em algumas modalidades, um modelo animal de HD é um modelo murino R6/2 ou R6/1.

[591] Em algumas modalidades, um modelo animal de HD é um modelo murino transgênico R6/2, que integrou supostamente sem seu genoma 1 quilobase do gene de huntingtina humano, incluindo o éxon 5'-UTR 1 e os primeiros 262 pares de base de íntron 1. Consulte, por exemplo: Mangiarini L. et al., *Cell*, 1996, 87, 493-506. Esse transgene tem supostamente 144 repetições de CAG. O transgene codifica supostamente aproximadamente 3% da região de terminal N da proteína de huntingtina, cuja expressão é acionada pelo promotor de huntingtina humano. Níveis de

expressão dessa versão truncada de proteína de huntingtina humana são supostamente de modo aproximado 75% dos níveis proteicos de huntingtina murinos endógenos. Os camundongos transgênicos R6/2 exibem supostamente sintomas de doença humana de Huntington e disfunção cerebral.

[592] Em algumas modalidades, um modelo animal de HD é camundongos transgênicos YAC128, que abrigam supostamente um cromossomo artificial de levedura (YAC) que carrega todo o gene de huntingtina, incluindo a região promotora e 128 repetições de CAG. Consulte, por exemplo: Hodgson J. G. et al., Human Mol. Genet., 1998, 5, 1875. Esse YAC expressa supostamente tudo exceto o éxon 1 do gene humano. Esses camundongos transgênicos não expressam supostamente huntingtina murina endógena.

[593] Em algumas modalidades, um modelo animal de HD é camundongos Q111, o gene de huntingtinade murino humano que tem supostamente 111 repetições de CAG inseridas no éxon 1 do gene. Consulte, por exemplo: Wheeler V. C. et al., Human Mol. Genet., 8, 115-122).

[594] Em algumas modalidades, um modelo animal de HD é camundongos transgênicos Q150, em que a repetição de CAG no éxon 1 do gene de huntingtina murino do tipo selvagem é substituída supostamente com 150 repetições de CAG. Consulte, por exemplo: Li C. H. et al., Human Mol. Genet., 2001, 10, 137.

[595] Em algumas modalidades, um modelo animal de HD é um modelo murino regulado por tetraciclina de HD. Consulte, por exemplo: Yamamoto et al., Cell, 101(1), 57-66 (2000).

[596] Em algumas modalidades, um modelo animal de HD é qualquer um dentre os modelos murinos transgênicos e *knock-in* descritos em: Bates et al., Curr Opin Neurol 16:465-470, 2003.

[597] Em algumas modalidades, um modelo animal de HD é um modelo murino HD, em que a adição de dois éxons adicionais ao transgene e a restrição de expressão através do promotor de príon levaram supostamente a um modelo murino HD que exhibe características de HD importantes, mas com progressão de doença menos agressiva. Consulte, por exemplo: Schilling et al., Hum Mol Genet 8(3):397-407, 1999; e Schilling et al., Neurobiol Dis 8:405-418, 2001.

[598] Em algumas modalidades, um modelo animal de HD é um modelo murino *knock-in*, em que Detloff e colegas criaram supostamente modelo murino *knock-in* com uma extensão da repetição de CAG de camundongo endógeno em aproximadamente 150 CAGs. Esse modelo, a linhagem CHL2, mostra supostamente fenótipos mais agressivos que modelos murinos *knock-in* anteriores contendo poucas repetições. Os déficits neurológicos mensuráveis incluem supostamente pinçamento, anormalidades da marcha, inclusões nucleares e astrogliose. Lin et al., Hum. Mol. Genet., 10(2), 137-44 (2001).

[599] Em algumas modalidades, um modelo celular ou modelo animal (por exemplo, um modelo murino) compreende: um construto que abrange éxons 1-3 de HTT murino contendo uma expansão de 79 repetições de CAG, o equivalente murino de N171-82Q.

[600] Em algumas modalidades, um modelo animal de HD é um modelo murino Borchelt (N171-82Q, linhagem 81) ou um modelo *knock-in* Detloff , a linhagem CHL2.

[601] Em algumas modalidades, um modelo animal de HD é um modelo Borchelt, N171-82Q, que tem supostamente mais níveis de RNA do tipo selvagem, mas quantidades reduzidas de proteína mutante em relação ao HTT endógeno. Os camundongos N171-82Q mostram supostamente desenvolvimento normal durante os primeiros 1-2 meses, seguido por falha no ganho de peso, incoordenação progressiva, hipocinesia e tremores.

[602] Em algumas modalidades, um modelo animal de HD é um modelo de doença de Huntington (HD) murino que expressa éxon 1 mutante. Consulte, por exemplo: W02018145009.

[603] Em algumas modalidades, um modelo animal de HD é um rato. Consulte, por exemplo: Jae K. Ryu et al. *Neurobiology of Disease*, Volume 16, Issue 1, junho de 2004, Páginas 68-77; O. Isacson, *Neuroscience*, Volume 22, Expedição 2, agosto de 1987, Páginas 481-497; e Stephan von Hörsten et al., *Human Molecular Genetics*, Volume 12, Expedição 6, 15 de março de 2003, Páginas 617-624.

[604] Em algumas modalidades, um modelo animal de HD é um macaco. Consulte, por exemplo: Kenya Sato e Erika Sasaki, *Journal de Human Genetics*, volume 63, páginas 125-131 (2018); e Kittiphong Putkhao, *Cloning Transgenes*. 2013; 2: 1000116.

[605] Documentos adicionais relacionados ao uso de modelos animais de HD incluem: Ian Fyfe *Nature Reviews Neurology* (2018); e Kenya Sato e Erika Sasaki, *Journal de Human Genetics*, volume 63, páginas 125-131 (2018).

[606] Em algumas modalidades, em que um oligonucleotídeo, por exemplo, um oligonucleotídeo de HTT, que alveja uma variante de SNP particular, pode ser desejável testar o oligonucleotídeo em um animal de teste particular. Entretanto, também pode ser o caso em que o animal de teste pode não ter em seu genoma o complemento daquela variante de SNP. Em tal caso, pode ser desejável construir um oligonucleotídeo que é idêntico ao oligonucleotídeo de HTT a ser testado exceto que tem uma variante de SNP que é complementar à variante de SNP no animal de teste. Tal oligonucleotídeo pode ser denominado, por exemplo, um substituto do oligonucleotídeo de HTT a ser testado. Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo fornecido de HTT é idêntico a qualquer oligonucleotídeo de HTT descrito no presente documento, ou qualquer oligonucleotídeo que compreende pelo menos 10 bases contíguas do mesmo, exceto que o oligonucleotídeo compreende uma variante de SNP diferente daquela descrita no presente documento.

[607] Em algumas modalidades, um modelo animal administrado com um oligonucleotídeo, por exemplo, um oligonucleotídeo de HTT, pode ser avaliado quanto à segurança e/ou eficácia.

[608] Em algumas modalidades, o efeito (ou efeitos) de administração de um oligonucleotídeo a um animal pode ser avaliado, incluindo quaisquer efeitos sobre o comportamento, inflamação e toxicidade. Em algumas modalidades, após a dosagem, os animais podem ser observados quanto a sinais de toxicidade incluindo problemas de higiene, falta de consumo de alimentos e quaisquer outros sinais de letargia. Em algumas modalidades, em

um modelo murino de doença de Huntington, após a administração de um oligonucleotídeo de HTT, os animais podem ser monitorados quanto à temporização de início de um fenótipo de pinçamento de pata traseira.

[609] Em algumas modalidades, após a administração de um oligonucleotídeo de HTT a um animal, o animal pode ser sacrificado e a análise de tecidos ou células pode ser realizada para determinar alterações em HTT mutante ou do tipo selvagem, ou outras bioquímicas ou outras alterações. Em algumas modalidades, após a necropsia, fígado, coração, pulmão, rim e baço podem ser coletados, fixados e processados para avaliação histopatológica (exame microscópico de luz padrão de lâminas de tecido coradas com hematoxilina e eosina).

[610] Em algumas modalidades, após a administração de um oligonucleotídeo, por exemplo, um oligonucleotídeo de HTT, a um animal, alterações comportamentais podem ser monitoradas ou avaliadas. Em algumas modalidades, tal avaliação pode ser realizada com o uso de teste de campo aberto e rotarod de aceleração. Em algumas modalidades, a análise de rotarod pode ser executada com o uso de rotarod de roedor San Diego Instruments™ (San Diego, CA). Em algumas modalidades, uma avaliação de 30 minutos automatizada de comportamento de campo aberto também pode ser conduzida, por exemplo, com o uso de sistema de rastreamento de vídeo Noldus Etho Vision video para registrar e digitalizar os movimentos de camundongo (Noldus Informação Technology, Holanda). Em algumas modalidades, o software pode ser usado para dicotomizar movimento de camundongo em episódios prolongados e segmentos de progressão, e calcular

parâmetros adicionais para esses, como velocidade e aceleração. Em algumas modalidades, após a administração de um oligonucleotídeo de HTT, um animal de teste pode ser avaliado para desempenho de rotarod (RR) ou parâmetros de campo aberto como distância percorrida, velocidade máxima, número de paradas de ansiedade (isto é, evitando o centro de arena). Em algumas modalidades, um animal de teste pode ser usado para avaliar a farmacocinética e farmacodinâmica de um oligonucleotídeo de HTT.

[611] Vários efeitos de teste em animais descrito no presente documento também podem ser monitorados em indivíduos ou pacientes humanos após a administração de um oligonucleotídeo de HTT.

[612] Além disso, a eficácia de um oligonucleotídeo de HTT em um paciente humano pode ser medida ao avaliar, após a administração do oligonucleotídeo, qualquer um dentre vários parâmetros conhecidos na técnica, incluindo, porém sem limitação, os seguintes: Pontuação Motora Total (TMS); Teste de Modalidades de Símbolo Dígito (SDMT); Teste de Leitura de Palavras Stroop (SWRT); Pontuação da Capacidade Funcional Total (TFC); e/ou escala de avaliação da doença de Huntington unificada composta (cUHDRS).

[613] Em algumas modalidades, após o tratamento humano com um oligonucleotídeo, ou o contato de uma célula ou tecido *in vitro* com um oligonucleotídeo, células e/ou tecidos são coletadas para análise.

[614] Em algumas modalidades, em várias células e/ou tecidos, os níveis de ácido nucleicos de HTT alvo podem ser quantificados por métodos disponíveis na técnica, muitos dos

quais podem ser realizados com kits e materiais comercialmente disponíveis. Tais métodos incluem, por exemplo, análise de Northern blot, reação em cadeia de polimerase competitiva (PCR), PCR em tempo real quantitativo, etc. A análise de RNA pode ser realizada em RNA celular total ou poli(a)+ mRNA. Sondas e iniciadores são projetados para hibridizar como um ácido nucleico a ser detectada. Métodos para projetar sondas e iniciadores de PCR em tempo real são bem conhecidos e amplamente praticados na técnica. Por exemplo, para detectar e quantificar RNA de HTT, um método exemplificativo compreende isolamento de RNA total (por exemplo, incluindo mRNA) de uma célula ou animal tratado com um oligonucleotídeo ou uma composição e submeter o RNA à transcrição reversa e/ou PCR em tempo real quantitativo, por exemplo, conforme descrito no presente documento, ou em: Moon et al. 2012 Cell Metab. 15: 240-246.

[615] Em algumas modalidades, níveis proteicos podem ser avaliados ou quantificados em vários métodos conhecidos na técnica, por exemplo, ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA), análise de Western blot (immunoblotting), imunocitoquímica, classificação de células ativadas por fluorescência (FACS), imuno-histoquímica, imunoprecipitação, ensaios de atividade de proteína (por exemplo, ensaios de atividade de caspase) e ensaios quantitativos de proteína. Anticorpos úteis para a detecção de proteínas de camundongo, rato, macaco e ser humano estão comercialmente disponíveis ou podem ser geradas caso seja necessário. Por exemplo, vários anticorpos de HTT estão comercialmente disponíveis e/ou foram relatados em, por exemplo, aqueles comercialmente disponíveis

junto à LifeSpan BioSciences, Seattle, Washington; Sigma-Aldrich, St. Louis, Missouri; etc.

[616] Várias tecnologias estão disponíveis e/ou são conhecidas na técnica para detectar níveis de oligonucleotídeos ou outros ácidos nucleicos. Tais tecnologias são úteis para detectar oligonucleotídeo de HTTs quando administrados para avaliar, por exemplo, entrega, absorção celular, estabilidade, distribuição, etc.

[617] Em algumas modalidades, os critérios de seleção são usados para avaliar os dados resultantes de vários ensaios e selecionar oligonucleotídeos particularmente desejáveis, por exemplo, oligonucleotídeo de HTTs desejáveis, com certas propriedades e atividades. Em algumas modalidades, os critérios de seleção incluem um IC_{50} menor que cerca de 10 nM, menor que cerca de 5 nM ou menor que cerca de 1 nM. Em algumas modalidades, os critérios de seleção para um ensaio de estabilidade incluem pelo menos 50% de estabilidade [pelo menos 50% de um oligonucleotídeo ainda remanescente e/ou detectável] no Dia 1. Em algumas modalidades, os critérios de seleção para um ensaio de estabilidade incluem pelo menos 50% de estabilidade no Dia 2. Em algumas modalidades, os critérios de seleção para um ensaio de estabilidade incluem pelo menos 50% de estabilidade no Dia 3. Em algumas modalidades, os critérios de seleção para um ensaio de estabilidade incluem pelo menos 50% de estabilidade no Dia 4. Em algumas modalidades, os critérios de seleção para um ensaio de estabilidade incluem pelo menos 50% de estabilidade no Dia 5. Em algumas modalidades, os critérios de seleção para

um ensaio de estabilidade incluem pelo menos 80% [pelo menos 80% do oligonucleotídeo remanescente] no Dia 5.

[618] Em algumas modalidades, um gene-alvo, por exemplo, HTT, é um gene do tipo selvagem. Em algumas modalidades, um gene-alvo compreende um ou mais mutações. Em algumas modalidades, um gene-alvo compreende uma mutação associada a um distúrbio. Em algumas modalidades, uma mutação é um polimorfismo de nucleotídeo único (SNP). Em algumas modalidades, as sequências bases de oligonucleotídeos fornecidas são complementares às sequências-alvos em transcritos que compreendem uma mutação ou SNP associado a uma afecção, distúrbio ou doença. Em algumas modalidades, os oligonucleotídeos e composições fornecidos reduzem seletivamente níveis de transcritos que compreendem uma mutação ou SNP associado a uma afecção, distúrbio ou doença e/ou produtos codificados desse modo em relação aos transcritos do tipo selvagem e/ou transcritos menos associados a uma afecção, distúrbio ou doença e/ou produtos codificados desse modo. Em muitas modalidades, os oligonucleotídeos fornecidos são complementares aos transcritos que compreendem mutações ou SNPs associados a afecções, distúrbios ou doenças na mutação ou sítio de SNPs enquanto os mesmos têm não correspondências quando a hibridização dos transcritos do tipo selvagem ou menos associados aos sítios que correspondem às mutações ou SNPs. Em algumas modalidades, uma mutação ou SNP está localizada em 0, 1, 2, 3 ou 4 ligações internucleotídicas de uma ligação internucleotídica Rp ou Op quando um transcrito que compreende a mutação ou SNP é hibridizado com um oligonucleotídeo fornecido.

[619] Em algumas modalidades, a eficácia de um oligonucleotídeo de HTT é avaliada direta ou indiretamente ao monitorar, medir ou detectar uma alteração em uma afecção, distúrbio ou doença ou uma trajetória biológica associada a HTT.

[620] Em algumas modalidades, a eficácia de um oligonucleotídeo de HTT é avaliada diretamente ou indiretamente ao monitorar, medir ou detectar uma alteração em um fenômeno bioquímico associado à doença de Huntington (HD), como qualquer um dentre: acúmulo de proteínas insolúveis; acumulação de agregados de proteína de huntingtina; agregados neuronais no estriado; alteração no tamanho e número de inclusões intranucleares neuronais e outros marcadores de DH; alteração na regulação da expressão de DARPP-32; atrofia estriatal; neurodegeneração estriatal e cortical; alteração dos níveis de glicose no sangue e / ou insulina; ou perda neuronal e gliose, particularmente no córtex e corpo estriado.

[621] Em algumas modalidades, a eficácia de um oligonucleotídeo de HTT é avaliada diretamente ou indiretamente ao monitorar, medir ou detectar uma alteração em uma resposta a ser afetada por *knockdown* de HTT.

[622] Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo fornecido (por exemplo, um oligonucleotídeo de HTT) pode ser analisado por uma análise de sequência para determinar quais outros genes [por exemplo, genes que não são um gene-alvo (por exemplo, HTT)] têm uma sequência que é complementar à sequência base do oligonucleotídeo fornecido (por exemplo, o oligonucleotídeo de HTT) ou que têm 0, 1, 2 ou mais não correspondências da sequência base do oligonucleotídeo fornecido

(por exemplo, o oligonucleotídeo de HTT). O *knockdown*, se houver, pelo oligonucleotídeo desses não alvos potenciais pode ser determinado para avaliar efeitos fora do alvo potenciais de um oligonucleotídeo (por exemplo, um oligonucleotídeo de HTT). Em algumas modalidades, um efeito fora do alvo também é denominado um efeito não intencional e/ou relacionado à hibridização como uma sequência ou gene espectador (não alvo).

[623] Os oligonucleotídeos que foram avaliados e testados quanto à eficácia em realizar *knock down* de HTT têm vários usos, por exemplo, no tratamento ou prevenção de uma afecção, distúrbio ou doença relacionado a HTT ou um sintoma do mesmo.

[624] Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT que foi avaliado e testado quanto à sua capacidade de fornecer um efeito biológico particular (por exemplo, redução de nível, expressão e/ou atividade de um gene HTT-alvo ou um produto gênico do mesmo) pode ser usado para tratar, melhorar e/ou prevenir uma afecção, distúrbio ou doença relacionado a HTT.

Afecções, Distúrbios ou Doenças relacionadas à HTT

[625] Em algumas modalidades, oligonucleotídeos fornecidos e composições dos mesmos têm capacidade para fornecer uma diminuição na expressão e/ou nível de um gene-alvo HTT ou um produto de gene do mesmo. Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo fornecido ou composição alveja um gene HTT e é útil para o tratamento de afecções, distúrbios ou doenças relacionadas à HTT. Em algumas modalidades, a presente revelação fornece oligonucleotídeos e composições para prevenir e/ou tratar

afecções, distúrbios ou doenças relacionadas à HTT. Em algumas modalidades, a presente revelação fornece métodos para prevenir e/ou tratar afecções, distúrbios ou doenças relacionadas à HTT, que compreendem administrar a um indivíduo suscetível às mesmas ou que sofrem das mesmas uma quantidade terapêuticamente eficaz de um oligonucleotídeo de HTT fornecido ou uma composição do mesmo. Afecções, distúrbios ou doenças relacionadas à HTT são extensivamente descritas na técnica.

[626] Em algumas modalidades, uma afecção, distúrbio ou doença relacionada à HTT é uma afecção, distúrbio ou doença que é relacionada, causada e/ou associada à atividade, nível e/ou expressão anormal ou excessiva, ou distribuição inter- ou intracelular ou tecidual anormal, de um gene HTT ou um produto de gene do mesmo. Em algumas modalidades, uma afecção, distúrbio ou doença relacionada à HTT é associada à HTT se a presença, nível e/ou forma de transcrição de uma região de HTT, um transcrito de HTT e/ou um produto codificado pelo mesmo se correlaciona com a incidência de e/ou suscetibilidade à afecção, distúrbio ou doença (por exemplo, através de uma população relevante). Em algumas modalidades, uma afecção, distúrbio ou doença relacionada à HTT é uma afecção, distúrbio ou doença na qual a redução do nível, expressão e/ou atividade de um gene HTT ou um produto do mesmo ameniza, previne e/ou reduz a gravidade da afecção, distúrbio ou doença.

[627] Exemplos de afecções, distúrbios ou doenças relacionadas à HTT incluem Doença de Huntington (HD), também conhecida como Coreia de Huntington. Em algumas modalidades, uma

afecção, distúrbio ou doença relacionada à HTT é: HD infantil, HD acinética rígida ou da variante Westphal.

[628] Entre outras coisas, a presente revelação fornece métodos para usar oligonucleotídeos revelados no presente documento que têm capacidade para alvejar HTT para tratar e/ou fabricar um tratamento para uma afecção, distúrbio ou doença relacionada à HTT. Em algumas modalidades, uma sequência de base de um oligonucleotídeo de HTT ou um agente de RNAi de fita simples pode compreender ou consistir em uma sequência de base que tem um número máximo especificado de disparidades (por exemplo, 1, 2, 3, etc.) de uma sequência de base especificada.

Tratamento de Afecções, Distúrbios ou Doenças relacionadas à HTT

[629] Em algumas modalidades, a presente revelação fornece um oligonucleotídeo de HTT que alveja HTT (por exemplo, um oligonucleotídeo de HTT que compreende uma sequência-alvo de HTT ou uma sequência complementar a uma sequência-alvo de HTT). Em algumas modalidades, a presente revelação fornece um oligonucleotídeo de HTT que direciona *knockdown* de HTT de alvo específico. Em algumas modalidades, a presente revelação fornece um oligonucleotídeo de HTT que direciona *knockdown* de HTT de alvo específico mediado por interferência de RNaseH e/ou RNA. Vários oligonucleotídeos que têm capacidade para alvejar HTT são fornecidos no presente documento. Em algumas modalidades, a presente revelação fornece métodos para prevenir e/ou tratar afecções, distúrbios ou doenças relacionadas à HTT com o uso de oligonucleotídeos de HTT fornecidos e composições dos mesmos. Em algumas modalidades, a presente revelação fornece

oligonucleotídeos e composições dos mesmos para uso como medicamentos, por exemplo, para afecções, distúrbios ou doenças relacionadas à HTT. Em algumas modalidades, a presente revelação fornece oligonucleotídeos e composições dos mesmos para uso no tratamento de afecções, distúrbios ou doenças relacionadas à HTT. Em algumas modalidades, a presente revelação fornece oligonucleotídeos e composições dos mesmos para a fabricação de medicamentos para o tratamento de afecções, distúrbios ou doenças relacionadas à HTT.

[630] Em algumas modalidades, a presente revelação fornece um método para prevenir, tratar ou amenizar uma afecção, distúrbio ou doença relacionada à HTT em um indivíduo suscetível às mesmas ou que sofre das mesmas, que compreende administrar ao indivíduo uma quantidade terapêuticamente eficaz de um oligonucleotídeo de HTT ou uma composição farmacêutica do mesmo.

[631] Em algumas modalidades, a presente revelação fornece um método para tratar ou amenizar uma afecção, distúrbio ou doença relacionada à HTT em um indivíduo que sofre das mesmas, que compreende administrar ao indivíduo uma quantidade terapêuticamente eficaz de um oligonucleotídeo de HTT ou uma composição farmacêutica do mesmo.

[632] Em algumas modalidades, uma afecção, distúrbio ou doença relacionada à HTT é Doença de Huntington (HD), também conhecida como Coreia de Huntington. Em algumas modalidades, uma afecção, distúrbio ou doença relacionada à HTT é: HD infantil, HD acinética rígida ou da variante Westphal.

[633] Em algumas modalidades, a presente revelação fornece um método para reduzir a expressão de gene HTT em uma

célula, que compreende: colocar a célula em contato com um oligonucleotídeo de HTT ou uma composição do mesmo. Em algumas modalidades, a presente revelação fornece um método para reduzir o nível de um transcrito de HTT em uma célula, que compreende: colocar a célula em contato com um oligonucleotídeo de HTT ou uma composição do mesmo. Em algumas modalidades, a presente revelação fornece um método para reduzir o nível de uma proteína de HTT em uma célula, que compreende: colocar a célula em contato com um oligonucleotídeo de HTT ou uma composição do mesmo. Em algumas modalidades, métodos fornecidos reduzem seletivamente os níveis de transcritos de HTT e/ou produtos codificados pelos mesmos que estão relacionados às afecções, distúrbios ou doenças.

[634] Relatadamente, HTT é expressa em todas as células, em que as mais elevadas concentrações são encontradas no cérebro e testículos, com quantidades moderadas no fígado, coração e pulmões. Em várias modalidades, uma célula está no cérebro, testículos, fígado, coração ou pulmões.

[635] Em algumas modalidades, a presente revelação fornece um método para diminuir a expressão de gene HTT em um mamífero que necessita do mesmo, que compreende administrar ao mamífero uma partícula de ácido nucleico e lipídio que compreende um oligonucleotídeo de HTT fornecido ou uma composição do mesmo.

[636] Em algumas modalidades, a presente revelação fornece um método para entrega *in vivo* de um oligonucleotídeo de HTT, que compreende administrar a um mamífero um oligonucleotídeo de HTT ou uma composição do mesmo.

[637] Em algumas modalidades, um mamífero é um ser humano. Em algumas modalidades, um mamífero é afligido com e/ou sofre de uma afecção, distúrbio ou doença relacionada à HTT.

[638] Em algumas modalidades, um indivíduo ou paciente adequado para tratamento de uma afecção, distúrbio ou doença relacionada à HTT, tal como Doença de Huntington (HD), pode ser identificado ou diagnosticada por um profissional de saúde. Por exemplo, para uma afecção, distúrbio ou doença neurológica, um exame físico pode ser seguido por um exame neurológico completo. Em algumas modalidades, um exame neurológico pode avaliar as habilidades motoras e sensoriais, função nervosa, audição e fala, visão, coordenação e equilíbrio, situação mental e/ou alterações de humor ou comportamento. Sintomas exemplificativos de afecções, distúrbios ou doenças neurológicas, tal como Doença de Huntington (HD), incluem fraqueza nos braços, pernas, pés ou tornozelos; fala arrastada; dificuldade em levantar a parte da frente do pé e dedos; fraqueza nas mãos ou imperícia; paralisia muscular; rigidez dos músculos; abalos ou movimentos de escrita (coreia) involuntários; contratura prolongada involuntária dos músculos (distonia); bradicinesia; perda de movimentos automáticos; postura e equilíbrio prejudicados; falta de flexibilidade; formigamento em partes do corpo; sensações de choque elétrico que ocorrem com o movimento da cabeça; contração nos braços, ombros e língua; dificuldade para engolir; dificuldade para respirar; dificuldade para mastigar; perda parcial ou completa da visão; visão dupla; movimentos oculares lentos ou anormais; tremor; marcha instável; fadiga; perda de memória; tontura; dificuldade para pensar ou se

concentrar; dificuldade para ler ou escrever; má interpretação das relações espaciais; desorientação; depressão; ansiedade; dificuldade em realizar decisões e julgamentos; perda de controle de impulsos; dificuldade em planejar e realizar tarefas familiares; agressividade; irritabilidade; afastamento social; alterações de humor; demência; alteração em hábitos de sono; perambulação; e/ou alteração no apetite.

[639] Em algumas modalidades, um sintoma de Doença de Huntington é qualquer um dentre: acúmulo de proteína insolúvel; acúmulo de agregado de proteína de huntingtina; agregados neuronais no corpo estriado; alteração no tamanho e número de inclusões intranucleares neuronais e outros marcadores de HD; alteração na regulação de expressão de DARPP-32; atrofia estriada; neurodegeneração estriada e cortical; alteração de níveis de glicose sanguínea e/ou insulina; ou perda neuronal e gliose, particularmente no córtex e corpo estriado.

[640] Em algumas modalidades, um sintoma de Doença de Huntington é qualquer um dentre: anormalidades comportamentais e neuropatológicas; em animais de teste, desempenho de rotarod alterado; redução de perda de peso; alteração de expectativa de vida; distúrbio comportamental; alterações ou deficiência emocional, motora e cognitiva; depressão; irritabilidade; movimentos involuntários (coreia); movimentos coreiformes; coordenação prejudicada; movimentos espontâneos excessivos que são irregularmente temporizados, aleatoriamente distribuídos e abruptos; bradicinesia; distonia; convulsões; rigidez; disfunção ocularmotor; tremor; descoordenação motora fina; disatria;

disfagia; demência subcortical; demência progressiva; ou distúrbio psiquiátrico.

[641] Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo fornecido ou uma composição do mesmo previne, trata, ameniza ou retarda a progressão de uma afecção, distúrbio ou doença relacionada à HTT, ou pelo menos um sintoma de uma afecção, distúrbio ou doença relacionada à HTT.

[642] Em algumas modalidades, um método da presente revelação é para o tratamento de Doença de Huntington em um indivíduo, sendo que o método compreende administrar a um indivíduo uma quantidade terapêuticamente eficaz de um oligonucleotídeo de HTT ou uma composição farmacêutica do mesmo.

[643] Em algumas modalidades, um método fornecido reduz pelo menos um sintoma de Doença de Huntington, sendo que o método compreende administrar a um indivíduo uma quantidade terapêuticamente eficaz de um oligonucleotídeo de HTT ou uma composição farmacêutica do mesmo.

[644] Em algumas modalidades, a presente revelação fornece um método para o tratamento ou redução de pelo menos um ponto em gravidade de Doença de Huntington ou redução em consequências médicas de esteato-hepatite não alcoólica em um indivíduo, que compreende administrar a um indivíduo uma quantidade terapêuticamente eficaz de um oligonucleotídeo de HTT ou uma composição farmacêutica do mesmo.

[645] Em algumas modalidades, a presente revelação fornece um método para tratar e/ou amenizar um ou mais sintomas associados a uma afecção, distúrbio ou doença relacionada à HTT em um mamífero que necessita do mesmo, sendo que o método

compreende administrar ao mamífero uma quantidade terapêuticamente eficaz de um oligonucleotídeo de HTT ou uma composição do mesmo. Em algumas modalidades, a presente revelação fornece um método para reduzir suscetibilidade a uma afecção, distúrbio ou doença relacionada à HTT em um mamífero que necessita do mesmo, sendo que o método compreende administrar ao mamífero uma quantidade terapêuticamente eficaz de um oligonucleotídeo de HTT ou uma composição do mesmo. Em algumas modalidades, a presente revelação fornece um método para prevenir ou atrasar o início de uma afecção, distúrbio ou doença relacionada à HTT em um mamífero que necessita do mesmo, sendo que o método compreende administrar ao mamífero uma quantidade terapêuticamente eficaz de uma partícula de ácido nucleico e lipídio que compreende um oligonucleotídeo de HTT. Em algumas modalidades, a presente revelação fornece um método para tratar e/ou amenizar um ou mais sintomas associados a uma afecção, distúrbio ou doença relacionada à HTT em um mamífero que necessita do mesmo, sendo que o método compreende administrar ao mamífero uma quantidade terapêuticamente eficaz de uma partícula de ácido nucleico e lipídio que compreende um oligonucleotídeo de HTT. Em algumas modalidades, a presente revelação fornece um método para prevenir ou atrasar o início de uma afecção, distúrbio ou doença

relacionada à HTT em um mamífero que necessita do mesmo, sendo que o método compreende administrar ao mamífero uma quantidade terapêuticamente eficaz de uma partícula de ácido nucleico e lipídio que compreende um oligonucleotídeo de HTT. Em algumas modalidades, um mamífero é um ser humano. Em algumas modalidades, um mamífero é afligido com e/ou sofre de uma afecção, distúrbio ou doença relacionada à HTT.

[646] Em algumas modalidades, a administração de um oligonucleotídeo de HTT a um paciente ou indivíduo que tem capacidade para mediar qualquer um ou mais dentre: retardar a progressão Doença de Huntington, atrasar o início de HD ou pelo menos um sintoma da mesma, melhorar um ou mais indicadores de HD, e/ou aumentar o tempo de sobrevivência ou expectativa de vida do paciente ou indivíduo.

[647] Em algumas modalidades, retardar a progressão de doença se refere à prevenção de, ou atraso em uma alteração clinicamente indesejável em um ou mais parâmetros clínicos em um indivíduo que sofre de HD, tais como aqueles descritos no presente documento. Está bem dentro das habilidades de um médico identificar um retardo de progressão de doença em um indivíduo que sofre de HD, com o uso de um ou mais dentre os testes de avaliação de doença descritos no presente documento. Adicionalmente, entende-se que um médico pode administrar ao indivíduo testes diagnósticos diferentes daqueles descritos no presente documento para avaliar a taxa de progressão de doença em um indivíduo que sofre de HD.

[648] Em algumas modalidades, atrasar o início de HD ou um sintoma da mesma se refere ao atraso de uma ou mais

alterações indesejáveis em um ou mais indicadores de HD que são negativos para HD. Um médico pode usar o histórico familiar de HD ou comparações com outros pacientes com HD com perfil genético similar (por exemplo, número de repetições de CAG) para determinar uma idade aproximada esperada de início de HD para HD para determine se o início de HD está atrasado.

[649] Em algumas modalidades, indicadores de HD incluem parâmetros empregados por um profissional da saúde, tal como um médico, para diagnosticar ou medir a progressão de HD, e incluem, sem limitação, testes genéticos, audição, movimentos oculares, força, coordenação, coreia (movimentos involuntários, bruscos e rápidos), sensibilidade, reflexos, equilíbrio, movimento, situação mental, demência, distúrbio de personalidade, histórico familiar, perda de peso e degeneração do núcleo caudado. Degeneração do núcleo caudado é avaliada através de técnicas de imagem do cérebro, tal como imaginologia de ressonância magnética (MRI) ou varredura de tomografia computadorizada (CT).

[650] Em algumas modalidades, um melhoramento em um indicador de HD se refere à ausência de uma alteração indesejável, ou à presença de uma alteração desejável, em um ou mais indicadores de HD. Em uma modalidade, um melhoramento em um indicador de HD é evidenciado pela ausência de uma alteração mensurável em um ou mais indicadores de HD. Em outra modalidade, um melhoramento em um indicador de HD é evidenciado pela alteração desejável em um ou mais indicadores de HD.

[651] Em algumas modalidades, um retardo da progressão de doença pode compreender, adicionalmente, um aumento

em tempo de sobrevivência em um indivíduo que sofre de HD. Em algumas modalidades, um aumento em tempo de sobrevivência se refere ao aumento médio da sobrevivência de um indivíduo que sofre de HD, com relação a um tempo de sobrevivência aproximado com base na progressão de HD e/ou histórico familiar de HD. Um médico pode usar um ou mais dentre os testes de avaliação de doença descritos no presente documento para prever um tempo de sobrevivência aproximado de um indivíduo que sofre de HD. Um médico pode usar, adicionalmente, o histórico familiar de um indivíduo que sofre de HD ou comparações com outros pacientes com HD com perfil genético similar (por exemplo, número de repetições de CAG) para prever o tempo de sobrevivência esperado.

[652] Em algumas modalidades, a presente revelação fornece um método para inibir a expressão de HTT em uma célula, sendo que o método compreende: (a) colocar a célula em contato com um oligonucleotídeo de HTT; e (b) manter a célula produzida na etapa (a) por um tempo suficiente para obter degradação de um transcrito de mRNA de um gene HTT, desse modo, se inibe a expressão do gene HTT na célula. Em algumas modalidades, a expressão de HTT é inibida em pelo menos 30%.

[653] Em algumas modalidades, a presente revelação fornece um método para tratar uma afecção, distúrbio ou doença mediada por expressão de HTT que compreende administrar a um ser humano que sofre da mesma uma quantidade terapêuticamente eficaz de um oligonucleotídeo de HTT ou uma composição do mesmo. Em algumas modalidades, administração causa uma diminuição na expressão, atividade e/ou nível de um transcrito de HTT. Em algumas modalidades, administração é associada a uma diminuição

na expressão, atividade e/ou nível de um transcrito de HTT. Em algumas modalidades, administração é seguida por uma diminuição na expressão, atividade e/ou nível de um transcrito de HTT.

[654] Em algumas modalidades, a presente revelação fornece um oligonucleotídeo de HTT para uso em um indivíduo para tratar uma afecção, distúrbio ou doença relacionada à HTT. Em algumas modalidades, uma afecção, distúrbio ou doença relacionada à HTT é selecionada dentre Doença de Huntington.

[655] Em algumas modalidades, um indivíduo recebe um oligonucleotídeo, por exemplo, um oligonucleotídeo de HTT, ou uma composição do mesmo e um agente e/ou método adicional, por exemplo, um agente e/ou método terapêutico adicional. Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo ou composição do mesmo pode ser administrado sozinho ou em combinação com um ou mais agentes e/ou tratamentos terapêuticos adicionais. Quando administrado em combinação cada componente pode ser administrado ao mesmo tempo ou sequencialmente em qualquer ordem em diferentes pontos no tempo. Em algumas modalidades, cada componente pode ser administrado separadamente, porém, perto em tempo o suficiente, de modo a fornecer o efeito terapêutico desejado. Em algumas modalidades, oligonucleotídeos fornecidos e componentes terapêuticos adicionais são administrados simultaneamente. Em algumas modalidades, oligonucleotídeos fornecidos e componentes terapêuticos adicionais são administrados como uma composição. Em algumas modalidades, em um ponto no tempo um indivíduo que é administrado está exposto tanto aos oligonucleotídeos fornecidos quanto aos componentes adicionais ao mesmo tempo.

[656] Em algumas modalidades, um agente ou método terapêutico adicional tem capacidade para prevenir, tratar, amenizar ou retardar o progresso de uma afecção, distúrbio ou doença neurológica. Em algumas modalidades, um agente ou método terapêutico adicional tem capacidade para prevenir, tratar, amenizar ou retardar o progresso de uma afecção, distúrbio ou doença relacionada à HTT. Em algumas modalidades, um agente ou método terapêutico adicional pode diminuir "indiretamente" a expressão, atividade e/ou nível de HTT, por exemplo, submetendo-se um gene ou produto de gene a *knockdown*, o que pode aumentar a expressão, atividade e/ou nível de HTT.

[657] Em algumas modalidades, um agente terapêutico adicional é fisicamente conjugado em um oligonucleotídeo, por exemplo, um oligonucleotídeo de HTT. Em algumas modalidades, um agente adicional é um oligonucleotídeo de HTT. Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo fornecido é fisicamente conjugado com um agente adicional que é um oligonucleotídeo de HTT. Em algumas modalidades, oligonucleotídeos de agente adicional têm modificações de sequências de base, açúcares, nucleobases, ligações internucleotídicas, modelos de açúcar, nucleobase e/ou ligação internucleotídica, modelos de centros quirais de cadeia principal, etc., ou quaisquer combinações dos mesmos, conforme descrito na presente revelação. Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo adicional alveja HTT. Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT é fisicamente conjugado em um segundo oligonucleotídeo que pode diminuir (direta ou indiretamente) a expressão, atividade e/ou nível de HTT, ou que é útil para tratar

uma afecção, distúrbio ou doença relacionada à HTT. Em algumas modalidades, um primeiro oligonucleotídeo de HTT é fisicamente conjugado com um segundo oligonucleotídeo de HTT, que pode ser idêntico ao primeiro oligonucleotídeo de HTT ou não idêntico, e que pode alvejar uma sequência diferente ou igual ou sequência sobreposta como o primeiro oligonucleotídeo de HTT.

[658] Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT pode ser administrado com um ou mais agentes terapêuticos adicionais (ou segundos) para HD, por exemplo, um inibidor de reabsorção de serotonina seletiva, amantadina, um fármaco antiparkinsoniano, um fármaco antipsicótico, benzodiazepina, mirtazapina, neuroléptico, remacemida, ácido valproico, Tetrabenazina (Xenazina), um fármaco antipsicótico, haloperidol (Haldol), clorpromazina, risperidona (Risperdal), quetiapina (Seroquel), um medicamento que pode ajudar a suprimir coreia, amantadina, levetiracetam (Keppra), clonazepam (Klonopin), um medicamento para tratar um distúrbio psiquiátrico, um antidepressivo, citalopram (Celexa), escitalopram (Lexapro), fluoxetina (Prozac, Sarafem), sertralina (Zoloft), Risperdal (risperidona), Haldol (haloperidol), Torazina (clorpromazina), um fármaco antipsicótico, quetiapina (Seroquel), risperidona (Risperdal), olanzapina (Zyprexa), um fármaco de estabilização de humor, um anticonvulsivo, valproato (Depacon), carbamazepina (Carbatrol, Eptol, Tegretol), Klonopin (clonazepam), Valium (diazepam), Carbatrol (carbamazepina), Depacon (valproato), Lamictal (lamotrigina), SRX246, terapia de silenciamento de gene, uma terapia destinada a reduzir inflamação no cérebro, VX15/2503, KD3010, VX15, bexaroteno, laquinimode, uma terapia

neuroprotetora, Huntexil (prodopidina), SBT-20, lamotrigina (Lamictal), psicoterapia, terapia de fala, terapia física e/ou terapia ocupacional.

[659] Em algumas modalidades, um agente ou método terapêutico adicional é descrito em qualquer um dos documentos n°: U.S. 6.127.401; 6.169.115; 6.174.909; 6.221.904; 6.258.353; 6.300.373; 6.319.944; 6.372.736; 6.372.768; 6.395.749; 6.455.536; 6.503.899; 6.517.859; 6.525.054; 6.534.651; 6.552.041; 6.565.875; 6.630.461; 6.642.227; 6.660.748; 6.706.711; 6.746.678; 6.819.956; 6.833.478; 6.884.804; 6.921.774; 6.953.796; 7.053.057; 7.111.346; 7.132.414; 7.183.307; 7.304.061; 7.304.071; 7.404.221; 7.728.018; 7.741.365; 7.803.752; 7.807.654; 7.935.718; 8.003.610; 8.222.279; 8.278.272; 8.362.066; 8.410.110; 8.481.086; 8.604.080; 8.669.248; 8.691.824; 8.778.947; 8.802.440; 8.835.171; 8.853.198; 8.853.241; 9.005.677; 9.006.205; 9.011.937; 9.181.544; 9.193.695; 9.193.969; 9.198.944; 9.212.205; 9.216.161; 9.220.778; 9.260.394; 9.278.963; 9.289.143; 9.308.182; 9.315.532; 9.326.956; 9.351.946; 9.358.293; 9.382.314; 9.393.409; 9.415.030; 9.422.234; 9.447.006; 9.475.747; 9.504.665; 9.523.093; 9.555.071; 9.585.878; 9.604.957; 9.617.210; 9.629.815; 9.700.587; 9.796.673; 9.808.448; 9.833.621; 9.861.594; 9.861.596; 9.872.865; 9.879.063; 9.889.143; 9.913.877; 9.919.129; 9.987.286; 10.004.722; 10.087.228; 10.123.969; ou 10.124.166; ou qualquer um dos documentos n° WO/2018/227142; WO/2018/226771; WO/2018/226622; WO/2018/220457; WO/2018/218185; WO/2018/218091; WO/2018/213766; WO/2018/208636; WO/2018/206798; WO/2018/204803;

WO/2018/194736; WO/2018/189393; WO/2018/187503; WO/2018/185468;
WO/2018/178665; WO/2018/174839; WO/2018/174838; WO/2018/172527;
WO/2018/148220; WO/2018/145009; WO/2018/138088; WO/2018/138086;
WO/2018/138085; WO/2018/136635; WO/2018/132845; WO/2018/127462;
WO/2018/112672; WO/2018/107072; WO/2018/093957; WO/2018/084712;
WO/2018/080636; WO/2018/078042; WO/2018/076245; WO/2018/075086;
WO/2018/071521; WO/2018/071508; WO/2018/071452; WO/2018/057855;
WO/2018/045217; WO/2018/044808; ou WO/2018/039207.

[660] Em algumas modalidades, um indivíduo recebe um oligonucleotídeo de HTT e um agente terapêutico adicional, em que o agente terapêutico adicional é um agente descrito no presente documento ou conhecido na técnica, que é útil para o tratamento de uma afecção, distúrbio ou doença relacionada à HTT.

[661] Em algumas modalidades, um segundo agente terapêutico ou agente terapêutico adicional é administrado a um indivíduo antes, simultaneamente ou após um oligonucleotídeo de HTT. Em algumas modalidades, um segundo ou agente terapêutico adicional é administrado diversas vezes a um indivíduo, e um oligonucleotídeo de HTT também é administrado diversas vezes a um indivíduo, e as administrações estão em qualquer ordem.

[662] Em algumas modalidades, um melhoramento pode incluir diminuir a expressão, atividade e/ou nível de um gene ou produto de gene que seja muito alta em um estado de doença; aumentar a expressão, atividade e/ou nível de um gene ou produto de gene que seja muito baixa no estado de doença; e/ou diminuir a expressão, atividade e/ou nível de uma variante mutante e/ou associada à doença de um gene ou produto de gene.

[663] Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT útil para tratar, amenizar e/ou prevenir uma afecção, distúrbio ou doença relacionada à HTT pode ser administrado (por exemplo, a um indivíduo) através de qualquer método descrito no presente documento ou conhecido na técnica.

[664] Em algumas modalidades, oligonucleotídeos fornecidos, por exemplo, oligonucleotídeos de HTT são administrados como composição farmacêutica, por exemplo, para tratar, amenizar e/ou prevenir afecções, distúrbios ou doenças relacionadas à HTT. Em algumas modalidades, oligonucleotídeos fornecidos compreendem pelo menos uma ligação internucleotídica quiralmemente controlada. Em algumas modalidades, composições de oligonucleotídeo fornecidas são quiralmemente controladas.

[665] Em algumas modalidades, um agente terapêutico adicional inclui qualquer um ou mais ou todos dentre: corticosteroide (por exemplo, dexametasona); acetaminofeno; bloqueador de H1 (por exemplo, difenidramina); e/ou bloqueador de H2 (por exemplo, ranitidina). Em algumas modalidades, tal agente terapêutico adicional é administrado para controlar ou aliviar pelo menos um efeito colateral ou efeito adverso relacionado à administração de um oligonucleotídeo.

[666] Em alguns casos, pacientes com Doença de Huntington podem, relatadamente, sofrer mais de um distúrbio ou doença ou complicação associada adicional, tal como pneumonia, doença cardíaca, comportamento ou pensamentos suicidas, incapacidade para comer, perda de peso, lesão física, por exemplo, de quedas, etc. Em algumas modalidades, um agente terapêutico

adicional é administrado para tratar um distúrbio ou doença ou complicação associada adicional de HD.

[667] Em alguns casos, pacientes que foram administrados com um oligonucleotídeo como um medicamento sentiram certos efeitos colaterais ou efeitos adversos, que incluem: bloqueio cardíaco atrioventricular (AV), infecção respiratória inferior, constipação, queda de dentes, infecção do trato urinário, congestão do trato respiratório superior, infecção de ouvido, flatulência, perda de peso, trombocitopenia, anormalidades de coagulação, toxicidade renal, toxicidade de local de injeção, erupção cutânea, glomerulonefrite, toxicidade hepática, hiponatremia, lesões maculares, lesões cutâneas, pirexia, dor de cabeça, vômito, síndrome pós-punção lombar, epistaxe, dor nas costas, infecção, meningite, hidrocefalo, ruborização, náusea, dor abdominal, dispneia, hipertensão, síncope, artralgia, bronquite, dispepsia, dispneia, eritema, reação relacionada à infusão, espasmos musculares, vertigem, nasofaringite, infecção do trato respiratório superior, infecção do trato respiratório, faringite, rinite, sinusite, infecção do trato respiratório superior viral, congestão do trato respiratório superior, artralgia ou dor (que inclui dor nas costas, pescoço ou musculoesquelética), ruborização (que inclui eritema da face ou rosto quente), náusea, dor abdominal, tosse, desconforto no peito ou dor de peito, dor de cabeça, erupção cutânea, calafrios, tontura, fadiga, frequência cardíaca aumentada ou palpitações, hipotensão, hipertensão, edema facial, edema, reações adversas oculares, olho seco, visão embaçada, flutuadores vítreos, extravasão, flebite, tromboflebite, inchaço

de local de infusão ou injeção, dermatite (inflamação subcutânea), celulite, eritema, vermelhidão no local de injeção, sensação de queimação, dor no local de injeção, sensação recorrente de grânulos basofílicos em células Kupffer, tolerância local fraca, tempo de coagulação aumentado, ativação complementar, hematotoxicidade, estímulo do sistema imunológico, peso do baço aumentado, infiltrado celular linfo-histiocítico de múltiplos órgãos, hematopoiese extramedular esplênica, efeitos inflamatórios e/ou toxicidade reprodutiva.

[668] Em algumas modalidades, um agente terapêutico adicional pode ser administrado ao paciente de modo a controlar ou aliviar um ou mais efeitos colaterais ou efeitos adversos associados à administração de um oligonucleotídeo.

[669] Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo e um ou mais agentes terapêuticos adicionais são administrados a um paciente (em qualquer ordem), em que o agente terapêutico adicional pode ser administrado ao paciente de modo a controlar ou aliviar um ou mais efeitos colaterais ou efeitos adversos associados à administração do oligonucleotídeo.

[670] Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo e um ou mais agentes terapêuticos adicionais são administrados a um paciente (em qualquer ordem), em que o agente terapêutico adicional pode ser administrado ao paciente de modo a controlar ou aliviar um ou mais efeitos colaterais ou efeitos adversos associados à administração do oligonucleotídeo, e em que o oligonucleotídeo alveja qualquer alvo, inclusive, porém, sem limitação: HTT, DMD, APOC3, PNPLA3, C9orf72 ou SMN2, ou qualquer outro alvo de gene.

[671] Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo e um ou mais agentes terapêuticos adicionais são administrados a um paciente (em qualquer ordem), em que o agente terapêutico adicional pode ser administrado ao paciente de modo a controlar ou aliviar um ou mais efeitos colaterais ou efeitos adversos associados à administração do oligonucleotídeo, e em que o oligonucleotídeo opera através de qualquer mecanismo bioquímico, que inclui, porém, sem limitação: diminuir o nível, expressão e/ou atividade de um gene-alvo ou um produto de gene do mesmo, aumentar ou diminuir o salto de um ou mais éxons em um mRNA de gene-alvo, um mecanismo mediado por RNaseH, um mecanismo mediado por impedimento estérico, e/ou a mecanismo mediado por interferência de RNA, em que o oligonucleotídeo é de fita simples ou dupla.

[672] Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo e um ou mais agentes terapêuticos adicionais são administrados a um paciente (em qualquer ordem), em que o agente terapêutico adicional pode ser administrado ao paciente de modo a controlar ou aliviar um ou mais efeitos colaterais ou efeitos adversos associados à administração do oligonucleotídeo, e em que o oligonucleotídeo opera através de qualquer mecanismo bioquímico, que inclui, porém, sem limitação: diminuir o nível, expressão e/ou atividade de um gene-alvo ou um produto de gene do mesmo, aumentar ou diminuir o salto de um ou mais éxons em um mRNA de gene-alvo, um mecanismo mediado por RNaseH, um mecanismo mediado por impedimento estérico, e/ou a mecanismo mediado por interferência de RNA, em que o oligonucleotídeo é de fita simples ou dupla, e em que o oligonucleotídeo alveja qualquer alvo que

inclui, porém, sem limitação: HTT, DMD, APOC3, PNPLA3, C9orf72 ou SMN2, ou qualquer outro alvo de gene.

[673] Em algumas modalidades, uma composição de oligonucleotídeo e um ou mais agentes terapêuticos adicionais são administrados a um paciente (em qualquer ordem), em que o agente terapêutico adicional pode ser administrado ao paciente de modo a controlar ou aliviar um ou mais efeitos colaterais ou efeitos adversos associados à administração da composição de oligonucleotídeo, e em que a composição de oligonucleotídeo é quiralmente controlada ou compreende pelo menos uma ligação internucleotídica quiralmente controlada (que inclui, porém, sem limitação um fosforotioato quiralmente controlado).

Administração de Oligonucleotídeos e Composições dos Mesmos

[674] Diversos métodos de entrega, regime, etc., podem ser utilizados de acordo com a presente revelação para administrar os oligonucleotídeos fornecidos e composições dos mesmos (tipicamente composições farmacêuticas para fins terapêuticos), que incluem várias tecnologias conhecidas na técnica.

[675] Em algumas modalidades, uma composição de oligonucleotídeo, por exemplo, uma composição de oligonucleotídeo de HTT, é administrada a uma dose e/ou frequência inferior àquela de uma composição de oligonucleotídeo de referência comparável de outra forma e tem efeitos comparáveis ou melhorados. Em algumas modalidades, uma composição de oligonucleotídeo quiralmente controlada é administrada em uma dose e/ou frequência inferior àquela de uma composição de

oligonucleotídeo de referência estereoaleatória idêntica de outra forma comparável e com efeitos comparáveis ou melhorados, por exemplo, no melhoramento do *knockdown* do transcrito-alvo.

[676] Em algumas modalidades, a presente revelação reconhece que as propriedades e atividades, por exemplo, atividade de *knockdown*, estabilidade, toxicidade, etc., de oligonucleotídeos e composições dos mesmos podem ser moduladas e otimizadas através de modificações químicas e/ou estereoquímica. Em algumas modalidades, a presente revelação fornece métodos para otimizar propriedades e/ou atividades de oligonucleotídeo através de modificações químicas e/ou estereoquímica. Em algumas modalidades, a presente revelação fornece oligonucleotídeos e composições dos mesmos com propriedades e/ou atividades melhoradas. Sem se ater a qualquer teoria, por exemplo, devido a seu melhor perfil de atividade, estabilidade, entrega, distribuição, toxicidade, farmacocinética, farmacodinâmica e/ou eficácia, o requerente nota que oligonucleotídeos fornecidos e composições dos mesmos, em algumas modalidades, podem ser administrados em dosagem inferior e/ou frequência reduzida para alcançar eficácia comparável ou melhor, e em algumas modalidades podem ser administrados em dosagem superior e/ou frequência aumentada para fornecer efeitos aprimorados.

[677] Em algumas modalidades, a presente revelação fornece, em um método para administrar uma composição de oligonucleotídeo que compreende uma pluralidade de oligonucleotídeos que compartilham uma sequência de base comum, sendo que o melhoramento compreende administrar um oligonucleotídeo que compreende uma pluralidade de

oligonucleotídeos que é caracterizada pela entrega melhorada relativa a uma composição de oligonucleotídeo de referência da mesma sequência de base comum.

[678] Em algumas modalidades, oligonucleotídeos fornecidos, composições e métodos fornecem entrega melhorada. Em algumas modalidades, oligonucleotídeos fornecidos, composições e métodos fornecem entrega citoplasmática melhorada. Em algumas modalidades, entrega melhorada é para uma população de células. Em algumas modalidades, entrega melhorada é para um tecido. Em algumas modalidades, entrega melhorada é para um órgão. Em algumas modalidades, entrega melhorada é para um organismo, por exemplo, um paciente ou indivíduo. Elementos estruturais exemplificativos (por exemplo, modificações químicas, estereoquímica, combinações das mesmas, etc.), oligonucleotídeos, composições e métodos que fornecem entrega melhorada são extensivamente descritos na presente revelação.

[679] Vários regimes de dosagem podem ser utilizados para administrar oligonucleotídeos e composições na presente revelação. Em algumas modalidades, múltiplas doses unitárias são administradas, separadas em períodos de tempo. Em algumas modalidades, uma determinada composição tem um regime de dosagem recomendado, que pode envolver uma ou mais doses. Em algumas modalidades, um regime de dosagem compreende uma pluralidade de doses, cada uma das quais são separadas umas das outras por um período de tempo da mesma duração; em algumas modalidades, um regime de dosagem compreende uma pluralidade de doses e pelo menos dois períodos de tempo diferentes separando as doses individuais. Em algumas modalidades, todas as doses

dentro de um regime de dosagem têm a mesma quantidade de doses unitárias. Em algumas modalidades, doses diferentes dentro de um regime de dosagem são de quantidades diferentes. Em algumas modalidades, um regime de dosagem compreende uma primeira dose em uma primeira quantidade de dose, seguido de uma ou mais doses adicionais em uma segunda quantidade de dose diferente da primeira quantidade de dose. Em algumas modalidades, um regime de dosagem compreende uma primeira dose em uma primeira quantidade de dose, seguido por uma ou mais doses adicionais em uma segunda quantidade de dose (ou subsequente) que é igual ou diferente da primeira quantidade de dose (ou outra dose anterior). Em algumas modalidades, uma composição de oligonucleotídeo quiralmemente controlada é administrada de acordo com um regime de dosagem que se difere daquele utilizado para uma composição de oligonucleotídeo não quiralmemente controlada (por exemplo, estereoaleatória) da mesma sequência, e/ou de uma composição de oligonucleotídeo quiralmemente controlada diferente da mesma sequência. Em algumas modalidades, uma composição de oligonucleotídeo quiralmemente controlada é administrada de acordo com um regime de dosagem que é reduzido em comparação com aquele de uma composição de oligonucleotídeo não quiralmemente controlada (por exemplo, estereoaleatória) da mesma sequência pelo fato de que alcança um nível inferior de exposição total durante uma dada unidade de tempo, envolve uma ou mais doses unitárias inferiores, e/ou inclui um número menor de doses durante uma dada unidade de tempo. Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo quiralmemente não controlado é administrado de acordo com um regime de dosagem que se estende durante um período de tempo mais longo do que

aquele de uma composição de oligonucleotídeo quiralmemente não controlada (por exemplo, estereoaleatória) da mesma sequência. Sem se ater à teoria, o requerente observa que, em algumas modalidades, o regime de dosagem mais curto, e/ou períodos de tempo mais longos entre doses, podem ocorrer devido à estabilidade, biodisponibilidade e/ou eficácia melhorada de uma composição de oligonucleotídeo quiralmemente controlada. Em algumas modalidades, com sua entrega aprimorada (e outras propriedades), as composições fornecidas podem ser administradas em dosagens mais baixas e/ou com frequência mais baixa para obter efeitos biológicos, por exemplo, eficácia clínica.

Composições Farmacêuticas

[680] Em algumas modalidades, a presente revelação fornece composições farmacêuticas que compreendem um composto fornecido, por exemplo, um oligonucleotídeo, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, e um carreador farmacêutico. Em algumas modalidades, para fins terapêuticos e clínicos, oligonucleotídeos da presente revelação são fornecidos como composições farmacêuticas. Conforme verificado por aqueles versados na técnica, oligonucleotídeos da presente revelação podem ser fornecidos em suas formas de ácido, base ou sal. Em algumas modalidades, oligonucleotídeos podem estar em formas de ácido, por exemplo, para ligações de fosfato naturais, na forma de $-OP(O)(OH)O^-$; para ligações internucleotídicas de fosforotioato, na forma de $-OP(O)(SH)O^-$; etc. Em algumas modalidades, oligonucleotídeos fornecidos podem estar nas formas de sal, por exemplo, para ligações de fosfato naturais, na forma de $-OP(O)(ONa)O^-$ em sais de sódio; para ligações

internucleotídicas de fosforotioato, na forma de $-OP(O)(SNa)O-$ em sais de sódio; etc. A menos que seja observado, oligonucleotídeos da presente revelação podem existir em formas de ácido, base e/ou sal.

[681] Quando usado como produto terapêutico, um oligonucleotídeo de HTT ou composição de oligonucleotídeo do mesmo é tipicamente administrado como uma composição farmacêutica. Em algumas modalidades, uma composição farmacêutica é adequada para administração de um oligonucleotídeo em uma área de um corpo afetada por uma afecção, distúrbio ou doença. Em algumas modalidades, uma composição farmacêutica compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de um oligonucleotídeo fornecido ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, e um ingrediente inativo farmacêuticamente aceitável. Em algumas modalidades, um ingrediente inativo farmacêuticamente aceitável é selecionado dentre diluentes farmacêuticamente aceitáveis, excipientes farmacêuticamente aceitáveis e carreadores farmacêuticamente aceitáveis. Em algumas modalidades, um ingrediente inativo farmacêuticamente aceitável é um carreador farmacêuticamente aceitável.

[682] Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo fornecido é formulado para administração em e/ou contato com uma célula e/ou tecido corporal que expressa seu alvo. Por exemplo, em algumas modalidades, um oligonucleotídeo de HTT fornecido é formulado para administração em uma célula e/ou tecido corporal que expressa HTT. Em algumas modalidades, tal célula e/ou tecido corporal são um neurônio ou uma célula e/ou tecido do sistema nervoso central. Em algumas modalidades, a distribuição ampla de

oligonucleotídeos e composições pode ser alcançada com administração intraparenquimal, administração intratecal ou administração intracerebroventricular.

[683] Em algumas modalidades, a composição farmacêutica é formulada para injeção intravenosa, administração oral, administração bucal, inalação, administração nasal, administração tópica, administração oftálmica ou administração ótica. Em algumas modalidades, a composição farmacêutica é a um comprimido, uma pílula, uma cápsula, um líquido, uma inalante, uma solução de aspersion nasal, um supositório, uma suspensão, um gel, um coloide, uma dispersão, uma suspensão, uma solução, uma emulsão, um unguento, uma loção, um colírio ou uma gota otológica.

[684] Em algumas modalidades, a presente revelação fornece uma composição farmacêutica que compreende oligonucleotídeo quiralmente controlado ou composição do mesmo, em mistura por adição com um ingrediente inativo farmacologicamente aceitável (por exemplo, um excipiente farmacologicamente aceitável, um carreador farmacologicamente aceitável, etc.). Uma pessoa versada na técnica reconhecerá que as composições farmacêuticas incluem sais farmacologicamente aceitáveis de oligonucleotídeo fornecidos ou composições. Em algumas modalidades, uma composição farmacêutica é uma composição de oligonucleotídeo quiralmente controlada. Em algumas modalidades, uma composição farmacêutica é uma composição de oligonucleotídeo estereopura.

[685] Em algumas modalidades, a presente revelação fornece sais de oligonucleotídeos e composições farmacêuticas

dos mesmos. Em algumas modalidades, um sal é um sal farmacologicamente aceitável. Em algumas modalidades, uma composição farmacêutica compreende um oligonucleotídeo, opcionalmente em sua forma de sal e um sal de sódio. Em algumas modalidades, uma composição farmacêutica compreende um oligonucleotídeo, opcionalmente em sua forma de sal e um cloreto de sódio. Em algumas modalidades, cada íon de hidrogênio de um oligonucleotídeo que pode ser doado a uma base (por exemplo, sob condições de uma solução aquosa, uma composição farmacêutica, etc.) é substituído por um cátion diferente de H^+ . Por exemplo, em algumas modalidades, um sal farmacologicamente aceitável de um oligonucleotídeo é um sal de íon todo de metal, em que cada íon de hidrogênio (por exemplo, de $-OH$, $-SH$, etc.) de cada ligação internucleotídica (por exemplo, uma ligação de fosfato natural, uma ligação internucleotídica de fosforotioato, etc.) é substituído por um íon de metal. Vários sais de metal adequados para as composições farmacêuticas são amplamente conhecidos na técnica e podem ser utilizados de acordo com a presente revelação. Em algumas modalidades, um sal farmacologicamente aceitável é um sal de sódio. Em algumas modalidades, um sal farmacologicamente aceitável é um sal de magnésio. Em algumas modalidades, um sal farmacologicamente aceitável é um sal de cálcio. Em algumas modalidades, um sal farmacologicamente aceitável é um sal de potássio. Em algumas modalidades, um sal farmacologicamente aceitável é um sal de amônia (cátion $N(R)_4^+$). Em algumas modalidades, um sal farmacologicamente aceitável compreende um e não mais que um tipo de cátion. Em algumas modalidades, um sal farmacologicamente aceitável compreende dois

ou mais tipos de cátion. Em algumas modalidades, um cátion é Li^+ , Na^+ , K^+ , Mg^{2+} ou Ca^{2+} . Em algumas modalidades, um sal farmacologicamente aceitável é um sal todo de sódio. Em algumas modalidades, um sal farmacologicamente aceitável é um sal todo de sódio, em que cada ligação internucleotídica que é uma ligação de fosfato natural (forma de ácido $-\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{OH})-\text{O}-$), se houver, existe em sua forma de sal de sódio ($-\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{ONa})-\text{O}-$), e cada ligação internucleotídica que é uma ligação internucleotídica de fosforotioato (forma de ácido $-\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{SH})-\text{O}-$), se houver, existe em sua forma de sal de sódio ($-\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{SNa})-\text{O}-$).

[686] Várias tecnologias para entregar ácidos nucleicos e/ou oligonucleotídeos são conhecidas na técnica e podem ser utilizadas de acordo com a presente revelação. Por exemplo, uma variedade de nanocarreadores supramoleculares pode ser usada para entregar ácidos nucleicos. Nanocarreadores exemplificativos incluem, porém sem limitação lipossomas, complexos de polímero catiônicos e vários compostos poliméricos. A complexação de ácidos nucleicos com vários policátions é outra abordagem para entrega intracelular; isso inclui o uso de policátions PEGuilados, complexos de polietilenoamina (PEI), copolímeros em bloco catiônicos e dendrímeros. Vários nanocarreadores catiônico, incluindo PEI e dendrímeros de poliamidoamina ajudam a liberar os teores dos endossomas. Outras abordagens incluem o uso de nanopartículas poliméricas, microesferas, lipossomas, dendrímeros, polímeros biodegradáveis, conjugados, pró-fármacos, coloides inorgânicos, tais como enxofre e ferro, anticorpos, implantes, implantes biodegradáveis, microesferas biodegradáveis, implantes

osmoticamente controlados, nanopartículas de lipídio, emulsões, soluções oleosas, soluções aquosas, polímeros biodegradáveis, poli(lactídeo-ácido coglicólico), poli(ácido láctico), depósito líquido, micelas de polímero, pontos quânticos e lipoplexos. Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo é conjugado a outra molécula.

[687] Em aplicações terapêuticas e/ou de diagnóstico, os compostos, por exemplo, oligonucleotídeos, da revelação podem ser formulados para uma variedade de modos de administração, incluindo administração sistêmica e tópica ou localizada. As técnicas e formulações podem ser geralmente encontradas em Remington, The Science e Practice of Pharmacy (20^a ed. 2000).

[688] Os sais farmacologicamente aceitáveis para porções químicas básicas são geralmente bem conhecidos por aqueles de habilidade comum na técnica e podem incluir, por exemplo, acetato, benzenossulfonato, besilato, benzoato, bicarbonato, bitartarato, brometo, edetado de cálcio, carnsilato, carbonato, citrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromidrato, cloridrato, hidroxinaftoato, iodeto, isetionato, lactato, lactobionato, malato, maleato, mandelato, mesilato, mucato, napsilato, nitrato, pamoato (embonato), pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfato, tanato, tartarato ou teoclato. Outros sais farmacologicamente aceitáveis podem ser encontrados, por exemplo, em Remington, The Science e Practice of Pharmacy

(20^a ed. 2000). Os sais farmacologicamente aceitáveis preferenciais incluem, por exemplo, acetato, benzoato, brometo, carbonato, citrato, gluconato, bromidrato, cloridrato, maleato, mesilato, napsilato, pamoato (embonato), fosfato, salicilato, succinato, sulfato ou tartarato.

[689] Em algumas modalidades, os oligonucleotídeos fornecidos são formulados em composições farmacêuticas descritas nos documentos nº WO 2005/060697, WO 2011/076807 ou WO 2014/136086.

[690] Dependendo das afecções, distúrbios ou doenças específicas sendo tratadas, os agentes fornecidos, por exemplo, oligonucleotídeos, podem ser formulados em formas de dosagem líquida ou sólida e administrados sistêmica ou localmente. Os oligonucleotídeos fornecidos podem ser entregues, por exemplo, em uma forma de liberação temporizada ou sustentada, conforme é conhecido pelas pessoas versadas na técnica. As técnicas para formulação e administração podem ser encontradas em Remington, The Science e Practice of Pharmacy (20^a ed. 2000). As vias adequadas podem incluir administração oral, bucal, por aspersão por inalação, sublingual, retal, transdérmica, vaginal, transmucosal, nasal ou intestinal; entrega parenteral, incluindo intramuscular, subcutânea, injeções intramedulares, assim como injeções intratecais, intraventriculares diretas, intravenosas, intra-articulares, intraesternais, intrassinoviais, intra-hepáticas, intralesionais, intracranianas, intraperitoneais, intranasais ou intraoculares ou outro modo de entrega.

[691] Para injeção, os agentes fornecidos, por exemplo, oligonucleotídeos, podem ser formulados e diluídos em

soluções aquosas, tal como em tampões fisiologicamente compatíveis, tais como uma solução de Hank, solução de Ringer ou tampão salino fisiológico. Para tal administração transmucosal, penetrantes adequados à barreira a ser permeada são usados nas formulações. Tais penetrantes são, de modo geral, conhecidos na técnica e podem ser utilizados de acordo com a presente revelação.

[692] O uso de carreadores farmacologicamente aceitáveis para formular compostos, por exemplo, oligonucleotídeos fornecidos, para a prática da revelação em dosagens adequadas para vários modos de administração é bem conhecido na técnica. Com a escolha adequada do carreador e prática de fabricação adequada, as composições da presente revelação, por exemplo, aquelas formuladas como soluções, podem ser administradas por meio de várias vias, por exemplo, parenteralmente, tal como por meio de injeção intravenosa.

[693] Em algumas modalidades, uma composição que compreende um oligonucleotídeo, por exemplo, um oligonucleotídeo de HTT, compreende adicionalmente qualquer um ou todos dentre: cloreto de cálcio di-hidratado, cloreto de magnésio hexa-hidratado, cloreto de potássio, cloreto de sódio, fosfato de sódio dibásico anidro, fosfato de sódio, di-hidrato monobásico e/ou água para injeção. Em algumas modalidades, uma composição compreende adicionalmente qualquer um ou todos dentre: cloreto de cálcio di-hidratado (0,21 mg) USP, cloreto de magnésio hexa-hidratado (0,16 mg) USP, cloreto de potássio (0,22 mg) USP, cloreto de sódio (8,77 mg) USP, fosfato de sódio dibásico anidro

(0,10 mg) USP, fosfato de sódio monobásico di-hidratado (0,05 mg) USP e Água para Injeção USP.

[694] Em algumas modalidades, uma composição que compreende um oligonucleotídeo compreende adicionalmente qualquer um ou todos dentre: colesterol, (6Z,9Z,28Z,31Z)-heptatriaconta-6,9,28,31-tetraen-19-il-4-(dimetilamino)butanoato(DLin-MC3-DMA), 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC), alfa-(3'-{[1,2-di(miristiloxi)propanoxi] carbonilamino}propil)-omega-metóxi, polioxietileno(PEG2000-C-DMG), fosfato de potássio monobásico anidro NF, cloreto de sódio, fosfato de sódio dibásico hepta-hidratado e Água para Injeção. Em algumas modalidades, o pH de uma composição que compreende um oligonucleotídeo, por exemplo, um oligonucleotídeo de HTT, é ~7,0. Em algumas modalidades, uma composição que compreende um oligonucleotídeo compreende adicionalmente qualquer um ou todos dentre: 6,2 mg de colesterol USP, 13,0 mg de (6Z,9Z,28Z,31Z)-heptatriaconta-6,9,28,31-tetraen-19-il-4-(dimetilamino)butanoato(DLin-MC3-DMA), 3,3 mg de 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC), 1,6 mg de α -(3'-{[1,2-di(miristiloxi)propanoxi] carbonilamino}propil)- ω -metoxi, polioxietileno(PEG2000-C-DMG), 0,2 mg de fosfato de potássio monobásico anidro NF, 8,8 mg de cloreto de sódio USP, 2,3 mg de fosfato de sódio dibásico hepta-hidratado USP, e Água para Injeção USP, em um volume total de aproximadamente 1 ml.

[695] Os compostos fornecidos, por exemplo, oligonucleotídeos, podem ser prontamente formulados com o uso de carreadores farmacologicamente aceitáveis bem conhecidos na técnica em dosagens adequadas para administração oral. Em algumas

modalidades, tais carreadores permitem que os oligonucleotídeos fornecidos sejam formulados como comprimidos, pílulas, cápsulas, líquidos, géis, xaropes, pastas fluidas, suspensões e similares, para, por exemplo, ingestão oral por um indivíduo (por exemplo, paciente) a ser tratado.

[696] Para entrega nasal ou inalação, os compostos fornecidos, por exemplo, oligonucleotídeos, podem ser formulados por métodos conhecidos por aqueles versados na técnica e podem incluir, por exemplo, exemplos de solubilizantes, diluentes ou substâncias dispersantes, tais como solução salina, conservantes, tais como álcool benzílico, promotores de absorção e fluorocarbonos.

[697] Em determinadas modalidades, os oligonucleotídeos e composições são entregues para o SNC. Em determinadas modalidades, os oligonucleotídeos e composições são entregues para o fluido cerebrospinal. Em determinadas modalidades, os oligonucleotídeos e composições são administrados ao parênquima cerebral. Em determinadas modalidades, os oligonucleotídeos e composições são entregues para um animal/indivíduo por administração intratecal ou administração intracerebroventricular. A ampla distribuição de oligonucleotídeos e composições pode ser alcançada com os métodos de administração descritos no presente documento e/ou conhecidos na técnica.

[698] Em determinadas modalidades, a administração parenteral é por injeção, por exemplo, por uma seringa, uma bomba, etc. Em determinadas modalidades, uma injeção é uma injeção em bolus. Em determinadas modalidades, uma injeção é

administrada diretamente a um tecido ou local, tal como corpo estriado, caudado, córtex, hipocampo e cerebelo.

[699] Em determinadas modalidades, os métodos de localização específica de compostos fornecidos, por exemplo oligonucleotídeos, tal como por injeção em bolus, podem diminuir a concentração eficaz média (EC50) em um fator de 20, 25, 30, 35, 40, 45 ou 50. Em determinadas modalidades, um tecido alvejado é tecido cerebral. Em determinadas modalidades, um tecido alvejado é tecido estriado. Em determinadas modalidades, a diminuição da EC50 é desejável devido ao fato de que a mesma reduz a dose necessária para obter um resultado farmacológico em um paciente que necessite do mesmo.

[700] Em determinadas modalidades, um oligonucleotídeo fornecido é entregue por injeção ou infusão, uma vez por mês, a cada dois meses, a cada 90 dias, a cada 3 meses, a cada 6 meses, duas vezes por ano ou uma vez por ano.

[701] As composições farmacêuticas adequadas para uso na presente revelação incluem composições em que os ingredientes ativos, por exemplo, oligonucleotídeos, estão contidos em quantidades eficazes para alcançar seus propósitos pretendidos. A determinação das quantidades eficazes está dentro da capacidade dos versados na técnica, especialmente à luz da revelação detalhada fornecida no presente documento.

[702] Além de ingredientes ativos, as composições farmacêuticas podem conter carreadores farmacêuticamente aceitáveis adequados que compreendem excipientes e auxiliares que facilitam o processamento de um composto ativo para preparações que podem ser usadas farmacêuticamente. As

preparações formuladas para administração oral podem ser na forma de comprimidos, drágeas, cápsulas ou soluções.

[703] Em algumas modalidades, as composições farmacêuticas para uso oral podem ser obtidas combinando-se um composto ativo com excipientes sólidos, triturando-se opcionalmente uma mistura resultante e processando-se a mistura de grânulos, após adição de auxiliares adequados, se desejado, para obter comprimidos ou núcleos de drágea. Os excipientes adequados são, em particular, cargas, tais como açúcares, incluindo lactose, sacarose, manitol ou sorbitol; preparações de celulose, por exemplo, amido de milho, amido de trigo, amido de arroz, amido de batata, gelatina, goma tragacanto, metil celulose, hidroxipropilmetil-celulose, carboximetil-celulose de sódio (CMC) e/ou polivinilpirrolidona (PVP: povidona) Se desejado, agentes desintegrantes podem ser adicionados, tal como polivinilpirrolidona reticulada, ágar ou ácido algínico ou um sal do mesmo, tal como alginato de sódio.

[704] Em algumas modalidades, os núcleos de drágea são fornecidos com revestimentos adequados. Para esse propósito, soluções de açúcar concentradas podem ser usadas, que podem conter opcionalmente goma arábica, talco, polivinilpirrolidona, gel de carbopol, polietilenoglicol (PEG) e/ou dióxido de titânio, soluções de laca e solventes orgânicos adequados ou misturas de solventes. Corantes ou pigmentos podem ser adicionados aos comprimidos ou revestimentos de drágea para identificação ou para caracterizar combinações diferentes de doses de composto ativo.

[705] As preparações farmacêuticas que podem ser usadas oralmente incluem cápsulas "push-fit" produzidas a partir

de gelatina, assim como cápsulas moles vedadas produzidas a partir de gelatina, e um plastificante, tal como glicerol ou sorbitol. As cápsulas "push-fit" podem conter os ingredientes ativos, por exemplo, oligonucleotídeos, em mistura por adição com cargas, tais como lactose, aglutinantes, tais como amidos e/ou lubrificantes, tais como talco ou estearato de magnésio e, opcionalmente, estabilizantes. Em cápsulas moles, os compostos ativos, por exemplo, oligonucleotídeos, podem ser dissolvidos ou suspensos em líquidos adequados, tais como óleos graxos, parafina líquida ou polietileno glicóis líquidos (PEGs). Além disso, estabilizantes podem ser adicionados.

[706] Em algumas modalidades, uma composição fornecida compreende um lipídio. Em algumas modalidades, um lipídio é conjugado a um composto ativo, por exemplo, um oligonucleotídeo. Em algumas modalidades, um lipídio não é conjugado a um composto ativo. Em algumas modalidades, um lipídio compreende uma cadeia C₁₀-C₄₀ alifática linear, saturada ou parcialmente insaturada. Em algumas modalidades, um lipídio compreende uma cadeia C₁₀-C₄₀ alifática linear, saturada ou parcialmente insaturada, opcionalmente substituída por um ou mais grupos C₁₋₄ alifáticos. Em algumas modalidades, o lipídio é selecionado dentre o grupo que consiste em: ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido oleico, ácido linoleico, ácido alfa-linolênico, ácido gama-linolênico, ácido docosa-hexanoico (cis-DHA), ácido turbinárico e álcool de dilinoleíla. Em algumas modalidades, um composto ativo é um oligonucleotídeo fornecido. Em algumas modalidades, uma composição compreende um lipídio e um composto ativo, e

compreende adicionalmente outro componente que é outro lipídio ou um composto ou porção de alvejamento. Em algumas modalidades, um lipídio é um amino lipídio; um lipídio anfipático; um lipídio aniônico; uma apolipoproteína; um lipídio catiônico; um lipídio catiônico de baixo peso molecular; um lipídio catiônico tal como CLinDMA e DLinDMA; um lipídio catiônico ionizável; um componente de camuflagem; um lipídio auxiliar; um lipopeptídeo; um lipídio neutro; um lipídio zwitteriônico neutro; uma molécula pequena hidrofóbica; uma vitamina hidrofóbica; um lipídio PEG; um lipídio não carregado modificado com um ou mais polímeros hidrofílicos; fosfolipídio tal como 1,2-dioleoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamina; um lipídio *stealth*; um esterol; um colesterol; um lipídio de alvejamento; ou outro lipídio descrito no presente documento ou relatado na técnica adequado para usos farmacêuticos. Em algumas modalidades, uma composição compreende um lipídio e uma porção de outro lipídio com capacidade para mediar pelo menos uma função de outro lipídio. Em algumas modalidades, um composto ou porção química de alvejamento tem capacidade para alvejar um composto (por exemplo, um oligonucleotídeo) a uma célula ou tecido ou subconjunto específico de células ou tecidos. Em algumas modalidades, uma porção química de alvejamento é projetada para se beneficiar da expressão específica para célula ou tecido de alvos, receptores, proteínas ou outro componente subcelular particular. Em algumas modalidades, uma porção química de alvejamento é um ligante (por exemplo, uma molécula pequena, anticorpo, peptídeo, proteína, carboidrato, aptâmero, etc.) que alveja uma composição para uma

célula ou tecido e/ou se liga a um alvo, receptor, proteína ou outro componente subcelular.

[707] Certos lipídios exemplificativos para entrega de um composto ativo, por exemplo, um oligonucleotídeo, permitem (por exemplo, não impedem ou interferem com) a função de um composto ativo. Em algumas modalidades, um lipídio é ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido oleico, ácido linoleico, ácido alfa-linolênico, ácido gama-linolênico, ácido docosaexanoico (cis-DHA), ácido turbinárico ou álcool de dilinoleíla.

[708] Conforme descrito na presente revelação, a conjugação de lipídio, tal como a conjugação de ácidos graxos, pode aprimorar uma ou mais propriedades de oligonucleotídeos.

[709] Em algumas modalidades, uma composição para entrega de um composto ativo, por exemplo, um oligonucleotídeo, é capaz de alvejar um composto ativo a células ou tecidos específicos, conforme desejado. Em algumas modalidades, uma composição para entrega de um composto ativo é capaz de alvejar um composto ativo a uma célula ou tecido muscular. Em algumas modalidades, a presente revelação fornece composições e métodos relacionados à entrega de compostos ativos, em que as composições compreendem um composto ativo e um lipídio. Em várias modalidades para uma célula ou tecido muscular, um lipídio é selecionado dentre: ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido oleico, ácido linoleico, ácido alfa-linolênico, ácido gama-linolênico, ácido docosaexanoico (cis-DHA), ácido turbinárico e álcool de dilinoleíla.

[710] Em algumas modalidades, uma composição que compreende um oligonucleotídeo é liofilizada. Em algumas modalidades, uma composição que compreende um oligonucleotídeo é liofilizada, e o oligonucleotídeo liofilizado está em um frasco. Em algumas modalidades, o frasco é preenchido com nitrogênio. Em algumas modalidades, a composição de oligonucleotídeo liofilizada é reconstituída antes da administração. Em algumas modalidades, a composição de oligonucleotídeo liofilizada é reconstituída com uma solução de cloreto de sódio antes da administração. Em algumas modalidades, a composição de oligonucleotídeo liofilizada é reconstituída com uma solução de cloreto de sódio 0,9% antes da administração. Em algumas modalidades, a reconstituição ocorre no sítio clínico para administração. Em algumas modalidades, em uma composição liofilizada, uma composição de oligonucleotídeo é quiralmente controlada ou compreende pelo menos uma ligação internucleotídica quiralmente controlada e/ou o oligonucleotídeo alveja qualquer alvo, incluindo, porém sem limitação: HTT, DMD, APOC3, PNPLA3, C9orf72 ou SMN2, ou qualquer outro alvo de gene.

Certas Modalidades de Variáveis

[711] Em algumas modalidades, a presente revelação usa variáveis nas fórmulas, modelos, etc. Certas modalidades exemplificativas de tais variáveis são descritas abaixo. Conforme verificado pelos elementos versados na técnica, as modalidades para cada variável descrita abaixo ou em qualquer parte da presente revelação podem ser independente e opcionalmente combinadas com modalidades de outras variáveis nas mesmas

fórmulas, modelos, etc., descritas abaixo ou em qualquer parte da presente revelação.

[712] Em algumas modalidades, $R^{5s}-L^s-$ é $-CH_2OH$. Em algumas modalidades, $R^{5s}-L^s-$ é $-C(R^{5s})_2-OH$, em que R^{5s} é conforme descrito na presente revelação. Em algumas modalidades, $R^{5s}-L^s-$ é $-CH(R^{5s})-OH$, em que R^{5s} é conforme descrito na presente revelação.

[713] Em algumas modalidades, BA é um grupo opcionalmente substituído selecionado dentre C_{3-30} cicloalifático, C_{6-30} arila, C_{5-30} heteroarila tendo 1 a 10 heteroátomos independentemente selecionados dentre oxigênio, nitrogênio, enxofre, fósforo e silício, C_{3-30} heterociclila tendo 1 a 10 heteroátomos independentemente selecionados dentre oxigênio, nitrogênio, enxofre, fósforo e silício, uma porção química de nucleobase natural, e uma porção química de nucleobase modificada. Em algumas modalidades, BA é um grupo opcionalmente substituído selecionado dentre C_{5-30} heteroarila tendo 1 a 10 heteroátomos independentemente selecionados dentre oxigênio, nitrogênio, enxofre, fósforo e silício, C_{3-30} heterociclila tendo 1 a 10 heteroátomos independentemente selecionados dentre oxigênio, nitrogênio, enxofre, fósforo e silício, uma porção química de nucleobase natural, e uma porção química de nucleobase modificada. Em algumas modalidades, BA é um grupo opcionalmente substituído selecionado dentre C_{5-30} heteroarila tendo 1 a 10 heteroátomos independentemente selecionados dentre oxigênio, nitrogênio, enxofre, fósforo e silício, uma porção química de nucleobase natural, e uma porção química de nucleobase modificada. Em algumas modalidades, BA é C_{5-30} heteroarila opcionalmente substituída tendo 1 a 10 heteroátomos

independentemente selecionados dentre oxigênio, nitrogênio e enxofre. Em algumas modalidades, BA são nucleobases naturais opcionalmente substituídas e tautômeros das mesmas. Em algumas modalidades, BA são nucleobases naturais protegidas e tautômeros das mesmas. Vários grupos protetores de nucleobase para síntese de oligonucleotídeo são conhecidos e podem ser utilizados de acordo com a presente revelação. Em algumas modalidades, BA é uma nucleobase opcionalmente substituída selecionada dentre adenina, citosina, guanosina, timina e uracila, e tautômeros das mesmas. Em algumas modalidades, BA é uma nucleobase opcionalmente protegida selecionada dentre adenina, citosina, guanosina, timina e uracila, e tautômeros das mesmas.

[714] Em algumas modalidades, BA é C₃₋₃₀ cicloalifático opcionalmente substituído. Em algumas modalidades, BA é C₆₋₃₀ arila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, BA é C₃₋₃₀ heterociclila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, BA é C₅₋₃₀ heteroarila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, BA é uma porção química de base natural opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, BA é uma porção química de base modificada opcionalmente substituída. BA é um grupo opcionalmente substituído selecionado dentre C₃₋₃₀ cicloalifático, C₆₋₃₀ arila, C₃₋₃₀ heterociclila, e C₅₋₃₀ heteroarila. Em algumas modalidades, BA é um grupo opcionalmente substituído selecionado dentre C₃₋₃₀ cicloalifático, C₆₋₃₀ arila, C₃₋₃₀ heterociclila, C₅₋₃₀ heteroarila, e uma porção química de nucleobase natural.

[715] Em algumas modalidades, BA é conectado através de um anel aromático. Em algumas modalidades, BA é

conectado através de um heteroátomo. Em algumas modalidades, BA é conectado através de um heteroátomo de anel de um anel aromático. Em algumas modalidades, BA é conectado através de um átomo de nitrogênio de anel de um anel aromático.

[716] Em algumas modalidades, BA é uma nucleobase natural. Em algumas modalidades, BA é uma nucleobase natural opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, BA é uma nucleobase natural substituída. Em algumas modalidades, BA é opcionalmente substituído, ou um tautômero opcionalmente substituído de A, T, C, U, ou G. Em algumas modalidades, BA é nucleobase natural A, T, C, U, ou G. Em algumas modalidades, BA é um grupo opcionalmente substituído selecionado dentre nucleobases naturais A, T, C, U, e G.

[717] Em algumas modalidades, BA é um resíduo de base de purina opcionalmente substituído. Em algumas modalidades, BA é um resíduo de base de purina protegido. Em algumas modalidades, BA é um resíduo de adenina opcionalmente substituído. Em algumas modalidades, BA é um resíduo de adenina protegido. Em algumas modalidades, BA é um resíduo de guanina opcionalmente substituído. Em algumas modalidades, BA é um resíduo de guanina protegido. Em algumas modalidades, BA é um resíduo de citosina opcionalmente substituído. Em algumas modalidades, BA é um resíduo de citosina protegido. Em algumas modalidades, BA é um resíduo de timina opcionalmente substituído. Em algumas modalidades, BA é um resíduo de timina protegido. Em algumas modalidades, BA é um resíduo de uracila opcionalmente substituído. Em algumas modalidades, BA é um resíduo de uracila protegido. Em algumas modalidades, BA é um resíduo de 5-

metilcitosina opcionalmente substituído. Em algumas modalidades, BA é um resíduo de 5-metilcitosina protegido.

[718] Em algumas modalidades, BA é um resíduo de base protegido conforme usado na preparação de oligonucleotídeo. Em algumas modalidades, BA é uma nucleobase conforme descrito na presente revelação.

[719] Em algumas modalidades, cada R^s é independentemente -H, halogênio, -CN, $-N_3$, -NO, $-NO_2$, $-L^s-R'$, $-L^s-Si(R)_3$, $-L^s-OR'$, $-L^s-SR'$, $-L^s-N(R')_2$, $-O-L^s-R'$, $-O-L^s-Si(R)_3$, $-O-L^s-OR'$, $-O-L^s-SR'$ ou $-O-L^s-N(R')_2$ conforme descrito na presente revelação.

[720] Em algumas modalidades, R^s é R' , em que R é conforme descrito na presente revelação. Em algumas modalidades, R^s é R, em que R é conforme descrito na presente revelação. Em algumas modalidades, R^s é C_{1-30} heteroalifático opcionalmente substituído. Em algumas modalidades, R^s compreende um ou mais átomos de silício. Em algumas modalidades, R^s é $-CH_2Si(Ph)_2CH_3$.

[721] Em algumas modalidades, R^s é $-L^s-R'$. Em algumas modalidades, R^s é $-L^s-R'$ em que $-L^s-$ é um grupo alifático C_{1-30} bivalente opcionalmente substituído. Em algumas modalidades, R^s é $-CH_2Si(Ph)_2CH_3$.

[722] Em algumas modalidades, R^s é -F. Em algumas modalidades, R^s é -Cl. Em algumas modalidades, R^s é -Br. Em algumas modalidades, R^s é -I. Em algumas modalidades, R^s é -CN. Em algumas modalidades, R^s é $-N_3$. Em algumas modalidades, R^s é -NO. Em algumas modalidades, R^s é $-NO_2$. Em algumas modalidades, R^s é $-L^s-Si(R)_3$. Em algumas modalidades, R^s é $-Si(R)_3$. Em algumas modalidades, R^s é $-L^s-R'$. Em algumas modalidades, R^s é $-R'$. Em

algumas modalidades, R^s é $-L^s-OR'$. Em algumas modalidades, R^s é $-OR'$. Em algumas modalidades, R^s é $-L^s-SR'$. Em algumas modalidades, R^s é $-SR'$. Em algumas modalidades, R^s é $-L^s-N(R')_2$. Em algumas modalidades, R^s é $-N(R')_2$. Em algumas modalidades, R^s é $-O-L^s-R'$. Em algumas modalidades, R^s é $-O-L^s-Si(R)_3$. Em algumas modalidades, R^s é $-O-L^s-OR'$. Em algumas modalidades, R^s é $-O-L^s-SR'$. Em algumas modalidades, R^s é $-O-L^s-N(R')_2$. Em algumas modalidades, R^s é uma modificação 2' conforme descrito na presente revelação. Em algumas modalidades, R^s é $-OR$, em que R é conforme descrito na presente revelação. Em algumas modalidades, R^s é $-OR$, em que R é C_{1-6} alifático opcionalmente substituído. Em algumas modalidades, R^s é $-OMe$. Em algumas modalidades, R^s é $-OCH_2CH_2OMe$.

[723] Em algumas modalidades, s é 0 a 20. Em algumas modalidades, s é 1 a 20. Em algumas modalidades, s é 1 a 5. Em algumas modalidades, s é 1. Em algumas modalidades, s é 2. Em algumas modalidades, s é 3. Em algumas modalidades, s é 4. Em algumas modalidades, s é 5. Em algumas modalidades, s é 6. Em algumas modalidades, s é 7. Em algumas modalidades, s é 8. Em algumas modalidades, s é 9. Em algumas modalidades, s é 10. Em algumas modalidades, s é 11. Em algumas modalidades, s é 12. Em algumas modalidades, s é 13. Em algumas modalidades, s é 14. Em algumas modalidades, s é 15. Em algumas modalidades, s é 16. Em algumas modalidades, s é 17. Em algumas modalidades, s é 18. Em algumas modalidades, s é 19. Em algumas modalidades, s é 20.

[724] Em algumas modalidades, L^s é L , em que L é conforme descrito na presente revelação. Em algumas modalidades, L é um grupo metileno bivalente opcionalmente substituído. Em

algumas modalidades, L^s é $-CH_2-$. Em algumas modalidades, L^s é $-C(R')_2-$. Em algumas modalidades, L^s é $-CH(R')-$. Em algumas modalidades, L^s é $-CHR-$. Em algumas modalidades, cada L^s é independentemente um grupo de ligação covalente ou bivalente linear ou ramificado opcionalmente substituído selecionado dentre um grupo C_{1-30} alifático e um grupo C_{1-30} heteroalifático tendo 1-10 heteroátomos independentemente selecionados dentre oxigênio, nitrogênio, enxofre, fósforo e silício, em que uma ou mais unidades de metileno são opcional e independentemente substituídas por um grupo opcionalmente substituído selecionado dentre C_{1-6} alquilenos, C_{1-6} alquenilenos, $-C\equiv C-$, um grupo C_{1-6} heteroalifático bivalente tendo 1-5 heteroátomos independentemente selecionados dentre oxigênio, nitrogênio, enxofre, fósforo e silício, $-C(R')_2-$, $-Cy-$, $-O-$, $-S-$, $-S-S-$, $-N(R')-$, $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-C(NR')-$, $-C(O)N(R')-$, $-N(R')C(O)N(R')-$, $-N(R')C(O)O-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R')-$, $-C(O)S-$, $-C(O)O-$, $-P(O)(OR')-$, $-P(O)(SR')-$, $-P(O)(R')-$, $-P(O)(NR')-$, $-P(S)(OR')-$, $-P(S)(SR')-$, $-P(S)(R')-$, $-P(S)(NR')-$, $-P(R')-$, $-P(OR')-$, $-P(SR')-$, $-P(NR')-$, $-P(OR')[B(R')_3]-$, $-OP(O)(OR')O-$, $-OP(O)(SR')O-$, $-OP(O)(R')O-$, $-OP(O)(NR')O-$, $-OP(OR')O-$, $-OP(SR')O-$, $-OP(NR')O-$, $-OP(R')O-$ ou $-OP(OR')[B(R')_3]O-$, e um ou mais átomos de carbono são opcional e independentemente substituídos por Cy^L .

[725] Em algumas modalidades, L^s é um grupo de ligação covalente ou bivalente linear ou ramificado opcionalmente substituído selecionado dentre um grupo C_{1-30} alifático e um grupo C_{1-30} heteroalifático tendo 1-10 heteroátomos independentemente selecionados dentre oxigênio, nitrogênio, enxofre, fósforo e

silício, em que uma ou mais unidades de metileno são opcional e independentemente substituídas por um grupo opcionalmente substituído selecionado dentre C₁₋₆ alquileno, C₁₋₆ alquenileno, $-C\equiv C-$, um grupo C₁₋₆ heteroalifático bivalente tendo 1-5 heteroátomos independentemente selecionados dentre oxigênio, nitrogênio, enxofre, fósforo e silício, $-C(R')_2-$, $-Cy-$, $-O-$, $-S-$, $-S-S-$, $-N(R')-$, $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-C(NR')-$, $-C(O)N(R')-$, $-N(R')C(O)N(R')-$, $-N(R')C(O)O-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R')-$, $-C(O)S-$, $-C(O)O-$, $-P(O)(OR')-$, $-P(O)(SR')-$, $-P(O)(R')-$, $-P(O)(NR')-$, $-P(S)(OR')-$, $-P(S)(SR')-$, $-P(S)(R')-$, $-P(S)(NR')-$, $-P(R')-$, $-P(OR')-$, $-P(SR')-$, $-P(NR')-$, $-P(OR')[B(R')_3]-$, $-OP(O)(OR')O-$, $-OP(O)(SR')O-$, $-OP(O)(R')O-$, $-OP(O)(NR')O-$, $-OP(OR')O-$, $-OP(SR')O-$, $-OP(NR')O-$, $-OP(R')O-$ ou $-OP(OR')[B(R')_3]O-$, e um ou mais átomos de carbono são opcional e independentemente substituídos por Cy^L. Em algumas modalidades, L^S é um grupo C₁₋₃₀ alifático de ligação covalente ou bivalente linear ou ramificado opcionalmente substituído, em que uma ou mais unidades de metileno são opcional e independentemente substituídas por um grupo opcionalmente substituído selecionado dentre C₁₋₆ alquileno, C₁₋₆ alquenileno, $-C\equiv C-$, um grupo C₁₋₆ heteroalifático bivalente tendo 1-5 heteroátomos independentemente selecionados dentre oxigênio, nitrogênio, enxofre, fósforo e silício, $-C(R')_2-$, $-Cy-$, $-O-$, $-S-$, $-S-S-$, $-N(R')-$, $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-C(NR')-$, $-C(O)N(R')-$, $-N(R')C(O)N(R')-$, $-N(R')C(O)O-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R')-$, $-C(O)S-$, $-C(O)O-$, $-P(O)(OR')-$, $-P(O)(SR')-$, $-P(O)(R')-$, $-P(O)(NR')-$, $-P(S)(OR')-$, $-P(S)(SR')-$, $-P(S)(R')-$, $-P(S)(NR')-$, $-P(R')-$, $-P(OR')-$, $-P(SR')-$, $-P(NR')-$, $-P(OR')[B(R')_3]-$,

$-OP(O)(OR')O-$, $-OP(O)(SR')O-$, $-OP(O)(R')O-$, $-OP(O)(NR')O-$,
 $-OP(OR')O-$, $-OP(SR')O-$, $-OP(NR')O-$, $-OP(R')O-$ ou
 $-OP(OR')[B(R')_3]O-$, e um ou mais átomos de carbono são opcional
e independentemente substituídos por Cy^L . Em algumas modalidades,
 L^s é um grupo C_{1-30} heteroalifático de ligação covalente ou
bivalente linear ou ramificado opcionalmente substituído tendo
1-10 heteroátomos independentemente selecionados dentre
oxigênio, nitrogênio, enxofre, fósforo e silício, em que uma ou
mais unidades de metileno são opcional e independentemente
substituídas por um grupo opcionalmente substituído selecionado
dentre C_{1-6} alquileno, C_{1-6} alquenileno, $-C\equiv C-$, um grupo C_1-C_6
heteroalifático bivalente tendo 1-5 heteroátomos
independentemente selecionados dentre oxigênio, nitrogênio,
enxofre, fósforo e silício, $-C(R')_2-$, $-Cy-$, $-O-$, $-S-$, $-S-S-$,
 $-N(R')-$, $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-C(NR')-$, $-C(O)N(R')-$,
 $-N(R')C(O)N(R')-$, $-N(R')C(O)O-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R')-$,
 $-C(O)S-$, $-C(O)O-$, $-P(O)(OR')-$, $-P(O)(SR')-$, $-P(O)(R')-$,
 $-P(O)(NR')-$, $-P(S)(OR')-$, $-P(S)(SR')-$, $-P(S)(R')-$, $-P(S)(NR')-$,
 $-P(R')-$, $-P(OR')-$, $-P(SR')-$, $-P(NR')-$, $-P(OR')[B(R')_3]-$,
 $-OP(O)(OR')O-$, $-OP(O)(SR')O-$, $-OP(O)(R')O-$, $-OP(O)(NR')O-$,
 $-OP(OR')O-$, $-OP(SR')O-$, $-OP(NR')O-$, $-OP(R')O-$ ou
 $-OP(OR')[B(R')_3]O-$, e um ou mais átomos de carbono são opcional
e independentemente substituídos por Cy^L . Em algumas modalidades,
 L^s é um grupo de ligação covalente ou bivalente linear ou
ramificado opcionalmente substituído selecionado dentre um grupo
 C_{1-30} alifático e um grupo C_{1-30} heteroalifático tendo 1-10
heteroátomos independentemente selecionados dentre oxigênio,
nitrogênio, enxofre, fósforo e silício, em que uma ou mais

unidades de metileno são opcional e independentemente substituídas por um grupo opcionalmente substituído selecionado dentre C₁₋₆ alquileno, C₁₋₆ alquenileno, $-C\equiv C-$, um grupo C₁₋₆ heteroalifático bivalente tendo 1-5 heteroátomos independentemente selecionados dentre oxigênio, nitrogênio, enxofre, fósforo e silício, $-C(R')_2-$, $-Cy-$, $-O-$, $-S-$, $-S-S-$, $-N(R')-$, $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-C(NR')-$, $-C(O)N(R')-$, $-N(R')C(O)N(R')-$, $-N(R')C(O)O-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R')-$, $-C(O)S-$ ou $-C(O)O-$, e um ou mais átomos de carbono são opcional e independentemente substituídos por Cy^L. Em algumas modalidades, L^s é um grupo de ligação covalente ou bivalente linear ou ramificado opcionalmente substituído selecionado dentre um grupo C₁₋₁₀ alifático e um grupo C₁₋₁₀ heteroalifático tendo 1-5 heteroátomos independentemente selecionados dentre oxigênio, nitrogênio, enxofre, fósforo e silício, em que uma ou mais unidades de metileno são opcional e independentemente substituídas por um grupo opcionalmente substituído selecionado dentre C₁₋₆ alquileno, C₁₋₆ alquenileno, $-C(R')_2-$, $-Cy-$, $-O-$, $-S-$, $-S-S-$, $-N(R')-$, $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-C(NR')-$, $-C(O)N(R')-$, $-N(R')C(O)N(R')-$, $-N(R')C(O)O-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R')-$, $-C(O)S-$ e $-C(O)O-$, e um ou mais átomos de carbono são opcional e independentemente substituídos por Cy^L. Em algumas modalidades, L^s é um grupo de ligação covalente ou bivalente linear ou ramificado opcionalmente substituído selecionado dentre um grupo C₁₋₁₀ alifático e um grupo C₁₋₁₀ heteroalifático tendo 1-5 heteroátomos independentemente selecionados dentre oxigênio, nitrogênio, enxofre, fósforo e silício, em que uma ou mais unidades de metileno são opcional e independentemente

substituídas por um grupo opcionalmente substituído selecionado dentre $-C(R')_2-$, $-Cy-$, $-O-$, $-S-$, $-S-S-$, $-N(R')-$, $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-C(NR')-$, $-C(O)N(R')-$, $-N(R')C(O)N(R')-$, $-N(R')C(O)O-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R')-$, $-C(O)S-$ e $-C(O)O-$.

[726] Em algumas modalidades, L^s é uma ligação covalente. Em algumas modalidades, L^s é C_{1-30} alifático bivalente opcionalmente substituído. Em algumas modalidades, L^s é C_{1-30} heteroalifático bivalente opcionalmente substituído tendo 1-10 heteroátomos independentemente selecionados dentre boro, oxigênio, nitrogênio, enxofre, fósforo e silício.

[727] Em algumas modalidades, as porções químicas alifáticas, por exemplo, aquelas dentre L^s , R , etc., monovalentes ou bivalentes ou multivalentes, e podem conter qualquer número de átomos de carbono (antes de qualquer substituição opcional) dentro de sua faixa, por exemplo, C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , C_9 , C_{10} , C_{11} , C_{12} , C_{13} , C_{14} , C_{15} , C_{16} , C_{17} , C_{18} , C_{19} , C_{20} , C_{21} , C_{22} , C_{23} , C_{24} , C_{25} , C_{26} , C_{27} , C_{28} , C_{29} , C_{30} , etc. Em algumas modalidades, as porções químicas heteroalifáticas, por exemplo, aquelas dentre L^s , R , etc., monovalentes ou bivalentes ou multivalentes, e podem conter qualquer número de átomos de carbono (antes de qualquer substituição opcional) dentro de sua faixa, por exemplo, C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , C_9 , C_{10} , C_{11} , C_{12} , C_{13} , C_{14} , C_{15} , C_{16} , C_{17} , C_{18} , C_{19} , C_{20} , C_{21} , C_{22} , C_{23} , C_{24} , C_{25} , C_{26} , C_{27} , C_{28} , C_{29} , C_{30} , etc.

[728] Em algumas modalidades, uma unidade de metileno é substituída por $-Cy-$, em que $-Cy-$ é conforme descrito na presente revelação. Em algumas modalidades, uma ou mais unidades de metileno são opcional e independentemente substituídas por $-O-$, $-S-$, $-N(R')-$, $-C(O)-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$,

-P(O)(OR')-, -P(O)(SR')-, -P(S)(OR')- ou -P(S)(OR')-. Em algumas modalidades, uma unidade de metileno é substituída por -O-. Em algumas modalidades, uma unidade de metileno é substituída por -S-. Em algumas modalidades, uma unidade de metileno é substituída por -N(R')-. Em algumas modalidades, uma unidade de metileno é substituída por -C(O)-. Em algumas modalidades, uma unidade de metileno é substituída por -S(O)-. Em algumas modalidades, uma unidade de metileno é substituída por -S(O)₂-. Em algumas modalidades, uma unidade de metileno é substituída por -P(O)(OR')-. Em algumas modalidades, uma unidade de metileno é substituída por -P(O)(SR')-. Em algumas modalidades, uma unidade de metileno é substituída por -P(O)(R')-. Em algumas modalidades, uma unidade de metileno é substituída por -P(O)(NR')-. Em algumas modalidades, uma unidade de metileno é substituída por -P(S)(OR')-. Em algumas modalidades, uma unidade de metileno é substituída por -P(S)(SR')-. Em algumas modalidades, uma unidade de metileno é substituída por -P(S)(R')-. Em algumas modalidades, uma unidade de metileno é substituída por -P(S)(NR')-. Em algumas modalidades, uma unidade de metileno é substituída por -P(R')-. Em algumas modalidades, uma unidade de metileno é substituída por -P(OR')-. Em algumas modalidades, uma unidade de metileno é substituída por -P(SR')-. Em algumas modalidades, uma unidade de metileno é substituída por -P(NR')-. Em algumas modalidades, uma unidade de metileno é substituída por -P(OR')[B(R')₃]-. Em algumas modalidades, uma ou mais unidades de metileno são opcional e independentemente substituídas por -O-, -S-, -N(R')-, -C(O)-, -S(O)-, -S(O)₂-, -P(O)(OR')-, -P(O)(SR')-, -P(S)(OR')- ou -P(S)(OR')-. Em algumas

modalidades, uma unidade de metileno é substituída por $-OP(O)(OR')O-$, $-OP(O)(SR')O-$, $-OP(O)(R')O-$, $-OP(O)(NR')O-$, $-OP(OR')O-$, $-OP(SR')O-$, $-OP(NR')O-$, $-OP(R')O-$ ou $-OP(OR')[B(R')_3]O-$, cada um dos quais pode ser independentemente uma ligação internucleotídica.

[729] Em algumas modalidades, L^s , por exemplo, quando conectado a R^s , é $-CH_2-$. Em algumas modalidades, L^s é $-C(R)_2-$, em que pelo menos um R não é hidrogênio. Em algumas modalidades, L^s é $-CHR-$. Em algumas modalidades, R é hidrogênio. Em algumas modalidades, L^s é $-CHR-$, em que R não é hidrogênio. Em algumas modalidades, C de $-CHR-$ é quiral. Em algumas modalidades, L^s é $-(R)-CHR-$, em que C de $-CHR-$ é quiral. Em algumas modalidades, L^s é $-(S)-CHR-$, em que C de $-CHR-$ é quiral. Em algumas modalidades, R é C_{1-6} alifático opcionalmente substituído. Em algumas modalidades, R é C_{1-6} alquila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, R é C_{1-5} alifático opcionalmente substituído. Em algumas modalidades, R é C_{1-5} alquila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, R é C_{1-4} alifático opcionalmente substituído. Em algumas modalidades, R é C_{1-4} alquila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, R é C_{1-3} alifático opcionalmente substituído. Em algumas modalidades, R é C_{1-3} alquila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, R é C_2 alifático opcionalmente substituído. Em algumas modalidades, R é metila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, R é C_{1-6} alifático. Em algumas modalidades, R é C_{1-6} alquila. Em algumas modalidades, R é C_{1-5} alifático. Em algumas modalidades, R é C_{1-5} alquila. Em algumas modalidades, R é C_{1-4} alifático. Em algumas

modalidades, R é C₁₋₄ alquila. Em algumas modalidades, R é C₁₋₃ alifático. Em algumas modalidades, R é C₁₋₃ alquila. Em algumas modalidades, R é C₂ alifático. Em algumas modalidades, R é metila. Em algumas modalidades, R é C₁₋₆ haloalifático. Em algumas modalidades, R é C₁₋₆ haloalquila. Em algumas modalidades, R é C₁₋₅ haloalifático. Em algumas modalidades, R é C₁₋₅ haloalquila. Em algumas modalidades, R é C₁₋₄ haloalifático. Em algumas modalidades, R é C₁₋₄ haloalquila. Em algumas modalidades, R é C₁₋₃ haloalifático. Em algumas modalidades, R é C₁₋₃ haloalquila. Em algumas modalidades, R é C₂ haloalifático. Em algumas modalidades, R é metila substituída por um ou mais halogênios. Em algumas modalidades, R é -CF₃. Em algumas modalidades, L^s é -CH=CH- opcionalmente substituído. Em algumas modalidades, L^s é (E)-CH=CH- opcionalmente substituído. Em algumas modalidades, L^s é (Z)-CH=CH- opcionalmente substituído. Em algumas modalidades, L^s é -C≡C-.

[730] Em algumas modalidades, L^s compreende pelo menos um átomo de fósforo. Em algumas modalidades, pelo menos uma unidade de metileno de L^s é substituída com -P(O)(OR')-, -P(O)(SR')-, -P(O)(R')-, -P(O)(NR')-, -P(S)(OR')-, -P(S)(SR')-, -P(S)(R')-, -P(S)(NR')-, -P(R')-, -P(OR')-, -P(SR')-, -P(NR')-, -P(OR')[B(R')₃]-, -OP(O)(OR')O-, -OP(O)(SR')O-, -OP(O)(R')O-, -OP(O)(NR')O-, -OP(OR')O-, -OP(SR')O-, -OP(NR')O-, -OP(R')O- ou -OP(OR')[B(R')₃]O-.

[731] Em algumas modalidades, L^s é -Cy-. Em algumas modalidades, -Cy- é anel heterociclila monocíclico ou bicíclico com 3-20 membros opcionalmente substituído tendo 1-5 heteroátomos. Em algumas modalidades, -Cy- é anel heterociclila

monocíclico ou bicíclico com 5-20 membros opcionalmente substituído tendo 1-5 heteroátomos, em que pelo menos um heteroátomo é oxigênio. Em algumas modalidades, -Cy- é anel tetra-hidrofurano bivalente opcionalmente substituído. Em algumas modalidades, -Cy- é uma porção química de furanose opcionalmente substituída.

[732] Conforme descrito no presente documento, cada L é independentemente uma ligação covalente, ou um grupo bivalente linear ou ramificado opcionalmente substituído selecionado a partir de um grupo alifático C₁₋₃₀ e um grupo heteroalifático C₁₋₃₀ tendo 1-10 heteroátomos independentemente selecionados dentre oxigênio, nitrogênio, enxofre, fósforo, boro e silício, em que uma ou mais unidades de metileno são opcional e independentemente substituídas por C1-6 alquileno, C1-6 alquenileno, $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{C}(\text{R}')_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}-\text{S}-$, $-\text{N}(\text{R}')-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{S})-$, $-\text{C}(\text{NR}')-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')-$, $-\text{N}(\text{R}')\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')-$, $-\text{N}(\text{R}')\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}')-$, $-\text{C}(\text{O})\text{S}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}')-$, $-\text{P}(\text{O})(\text{SR}')-$, $-\text{P}(\text{O})(\text{R}')-$, $-\text{P}(\text{O})(\text{NR}')-$, $-\text{P}(\text{S})(\text{OR}')-$, $-\text{P}(\text{S})(\text{SR}')-$, $-\text{P}(\text{S})(\text{R}')-$, $-\text{P}(\text{S})(\text{NR}')-$, $-\text{P}(\text{R}')-$, $-\text{P}(\text{OR}')-$, $-\text{P}(\text{SR}')-$, $-\text{P}(\text{NR}')-$, $-\text{P}(\text{OR}')[\text{B}(\text{R}')_3]-$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}')\text{O}-$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{SR}')\text{O}-$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{R}')\text{O}-$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{NR}')\text{O}-$, $-\text{OP}(\text{OR}')\text{O}-$, $-\text{OP}(\text{SR}')\text{O}-$, $-\text{OP}(\text{NR}')\text{O}-$, $-\text{OP}(\text{R}')\text{O}-$ ou $-\text{OP}(\text{OR}')[\text{B}(\text{R}')_3]\text{O}-$; e um ou mais átomos de carbono são opcional e independentemente substituídos por Cy^L.

[733] Em algumas modalidades, L é uma ligação covalente ou um grupo bivalente linear ou ramificado opcionalmente substituído selecionado a partir de um grupo alifático C₁₋₃₀ e um grupo heteroalifático C₁₋₃₀ tendo 1-10 heteroátomos independentemente selecionados dentre oxigênio,

nitrogênio, enxofre, fósforo, boro e silício, em que uma ou mais unidades de metileno são opcional e independentemente substituídas por um grupo opcionalmente substituído selecionado a partir de C₁₋₆ alquileno, C₁₋₆ alquenileno, $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{C}(\text{R}')_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}-\text{S}-$, $-\text{N}(\text{R}')-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{S})-$, $-\text{C}(\text{NR}')-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')-$, $-\text{N}(\text{R}')\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')-$, $-\text{N}(\text{R}')\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}')-$, $-\text{C}(\text{O})\text{S}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}')-$, $-\text{P}(\text{O})(\text{SR}')-$, $-\text{P}(\text{O})(\text{R}')-$, $-\text{P}(\text{O})(\text{NR}')-$, $-\text{P}(\text{S})(\text{OR}')-$, $-\text{P}(\text{S})(\text{SR}')-$, $-\text{P}(\text{S})(\text{R}')-$, $-\text{P}(\text{S})(\text{NR}')-$, $-\text{P}(\text{R}')-$, $-\text{P}(\text{OR}')-$, $-\text{P}(\text{SR}')-$, $-\text{P}(\text{NR}')-$, $-\text{P}(\text{OR}')[\text{B}(\text{R}')_3]-$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}')\text{O}-$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{SR}')\text{O}-$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{R}')\text{O}-$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{NR}')\text{O}-$, $-\text{OP}(\text{OR}')\text{O}-$, $-\text{OP}(\text{SR}')\text{O}-$, $-\text{OP}(\text{NR}')\text{O}-$, $-\text{OP}(\text{R}')\text{O}-$ ou $-\text{OP}(\text{OR}')[\text{B}(\text{R}')_3]\text{O}-$, e um ou mais átomos de carbono são opcional e independentemente substituídos por Cy^L. Em algumas modalidades, L é um grupo C₁₋₃₀ alifático de ligação covalente ou bivalente linear ou ramificado opcionalmente substituído, em que uma ou mais unidades de metileno são opcional e independentemente substituídas por um grupo opcionalmente substituído selecionado dentre C₁₋₆ alquileno, C₁₋₆ alquenileno, $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{C}(\text{R}')_2-$, $-\text{Cy}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}-\text{S}-$, $-\text{N}(\text{R}')-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{S})-$, $-\text{C}(\text{NR}')-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')-$, $-\text{N}(\text{R}')\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')-$, $-\text{N}(\text{R}')\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}')-$, $-\text{C}(\text{O})\text{S}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}')-$, $-\text{P}(\text{O})(\text{SR}')-$, $-\text{P}(\text{O})(\text{R}')-$, $-\text{P}(\text{O})(\text{NR}')-$, $-\text{P}(\text{S})(\text{OR}')-$, $-\text{P}(\text{S})(\text{SR}')-$, $-\text{P}(\text{S})(\text{R}')-$, $-\text{P}(\text{S})(\text{NR}')-$, $-\text{P}(\text{R}')-$, $-\text{P}(\text{OR}')-$, $-\text{P}(\text{SR}')-$, $-\text{P}(\text{NR}')-$, $-\text{P}(\text{OR}')[\text{B}(\text{R}')_3]-$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}')\text{O}-$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{SR}')\text{O}-$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{R}')\text{O}-$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{NR}')\text{O}-$, $-\text{OP}(\text{OR}')\text{O}-$, $-\text{OP}(\text{SR}')\text{O}-$, $-\text{OP}(\text{NR}')\text{O}-$, $-\text{OP}(\text{R}')\text{O}-$ ou $-\text{OP}(\text{OR}')[\text{B}(\text{R}')_3]\text{O}-$, e um ou mais CH ou átomos de carbono são opcional e independentemente substituídos por Cy^L. Em algumas modalidades, L é uma ligação covalente ou um grupo C₁₋₃₀

heteroalifático bivalente linear ou ramificado opcionalmente substituído tendo 1-10 heteroátomos independentemente selecionados a partir de oxigênio, nitrogênio, enxofre, fósforo e silício, em que uma ou mais unidades de metileno são opcional e independentemente substituídas por um grupo opcionalmente substituído selecionado a partir de C₁₋₆ alquilenos, C₁₋₆ alquenilenos, $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{C}(\text{R}')_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}-\text{S}-$, $-\text{N}(\text{R}')-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{S})-$, $-\text{C}(\text{NR}')-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')-$, $-\text{N}(\text{R}')\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')-$, $-\text{N}(\text{R}')\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}')-$, $-\text{C}(\text{O})\text{S}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}')-$, $-\text{P}(\text{O})(\text{SR}')-$, $-\text{P}(\text{O})(\text{R}')-$, $-\text{P}(\text{O})(\text{NR}')-$, $-\text{P}(\text{S})(\text{OR}')-$, $-\text{P}(\text{S})(\text{SR}')-$, $-\text{P}(\text{S})(\text{R}')-$, $-\text{P}(\text{S})(\text{NR}')-$, $-\text{P}(\text{R}')-$, $-\text{P}(\text{OR}')-$, $-\text{P}(\text{SR}')-$, $-\text{P}(\text{NR}')-$, $-\text{P}(\text{OR}')[\text{B}(\text{R}')_3]-$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}')\text{O}-$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{SR}')\text{O}-$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{R}')\text{O}-$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{NR}')\text{O}-$, $-\text{OP}(\text{OR}')\text{O}-$, $-\text{OP}(\text{SR}')\text{O}-$, $-\text{OP}(\text{NR}')\text{O}-$, $-\text{OP}(\text{R}')\text{O}-$ ou $-\text{OP}(\text{OR}')[\text{B}(\text{R}')_3]\text{O}-$, e um ou mais átomos de carbono são opcional e independentemente substituídos por Cy^L. Em algumas modalidades, L é um grupo de ligação covalente ou bivalente linear ou ramificado opcionalmente substituído selecionado dentre um grupo C₁₋₃₀ alifático e um grupo C₁₋₃₀ heteroalifático tendo 1-10 heteroátomos independentemente selecionados dentre oxigênio, nitrogênio, enxofre, fósforo e silício, em que uma ou mais unidades de metileno são opcional e independentemente substituídas por um grupo opcionalmente substituído selecionado dentre C₁₋₆ alquilenos, C₁₋₆ alquenilenos, $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{C}(\text{R}')_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}-\text{S}-$, $-\text{N}(\text{R}')-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{S})-$, $-\text{C}(\text{NR}')-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')-$, $-\text{N}(\text{R}')\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')-$, $-\text{N}(\text{R}')\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}')-$, $-\text{C}(\text{O})\text{S}-$ e $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, ou um ou mais átomos de carbono são opcional e independentemente substituídos por Cy^L. Em algumas modalidades, L é um grupo de ligação covalente ou bivalente linear ou

ramificado opcionalmente substituído selecionado dentre um grupo C₁₋₁₀ alifático e um grupo C₁₋₁₀ heteroalifático tendo 1-5 heteroátomos independentemente selecionados dentre oxigênio, nitrogênio, enxofre, fósforo e silício, em que uma ou mais unidades de metileno são opcional e independentemente substituídas por um grupo opcionalmente substituído selecionado dentre C₁₋₆ alquilenos, C₁₋₆ alquenilenos, -C(R')₂-, -O-, -S-, -S-S-, -N(R')-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR')-, -C(O)N(R')-, -N(R')C(O)N(R')-, -N(R')C(O)O-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)₂N(R')-, -C(O)S- e -C(O)O-, e um ou mais átomos de carbono são opcional e independentemente substituídos por Cy^L. Em algumas modalidades, L é um grupo de ligação covalente ou bivalente linear ou ramificado opcionalmente substituído selecionado dentre um grupo C₁₋₁₀ alifático e um grupo C₁₋₁₀ heteroalifático tendo 1-5 heteroátomos independentemente selecionados dentre oxigênio, nitrogênio, enxofre, fósforo e silício, em que uma ou mais unidades de metileno são opcional e independentemente substituídas por um grupo opcionalmente substituído selecionado dentre -C(R')₂-, -O-, -S-, -S-S-, -N(R')-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR')-, -C(O)N(R')-, -N(R')C(O)N(R')-, -N(R')C(O)O-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)₂N(R')-, -C(O)S- e -C(O)O-.

[734] Em algumas modalidades, L é uma ligação covalente. Em algumas modalidades, L é C₁₋₃₀ alifático bivalente opcionalmente substituído. Em algumas modalidades, L é C₁₋₃₀ heteroalifático bivalente opcionalmente substituído tendo 1 a 10 heteroátomos independentemente selecionados dentre boro, oxigênio, nitrogênio, enxofre, fósforo e silício.

[735] Em algumas modalidades, as porções químicas alifáticas, por exemplo, aquelas de L, R, etc., monovalente ou bivalente ou multivalente, e podem conter qualquer número de átomos de carbono (antes de qualquer substituição opcional) dentro de sua faixa, por exemplo, C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, C₂₀, C₂₁, C₂₂, C₂₃, C₂₄, C₂₅, C₂₆, C₂₇, C₂₈, C₂₉, C₃₀, etc. Em algumas modalidades, as porções químicas heteroalifáticas, por exemplo, aquelas dentre L, R, etc., monovalente ou bivalente ou multivalente, e podem conter qualquer número de átomos de carbono (antes de qualquer substituição opcional) dentro de sua faixa, por exemplo, C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, C₂₀, C₂₁, C₂₂, C₂₃, C₂₄, C₂₅, C₂₆, C₂₇, C₂₈, C₂₉, C₃₀, etc.

[736] Em algumas modalidades, uma ou mais unidades de metileno são opcional e independentemente substituídas por -O-, -S-, -N(R')-, -C(O)-, -S(O)-, -S(O)₂-, -P(O)(OR')-, -P(O)(SR')-, -P(S)(OR')- ou -P(S)(OR')-. Em algumas modalidades, uma unidade de metileno é substituída por -O-. Em algumas modalidades, uma unidade de metileno é substituída por -S-. Em algumas modalidades, uma unidade de metileno é substituída por -N(R')-. Em algumas modalidades, uma unidade de metileno é substituída por -C(O)-. Em algumas modalidades, uma unidade de metileno é substituída por -S(O)-. Em algumas modalidades, uma unidade de metileno é substituída por -S(O)₂-. Em algumas modalidades, uma unidade de metileno é substituída por -P(O)(OR')-. Em algumas modalidades, uma unidade de metileno é substituída por -P(O)(SR')-. Em algumas modalidades, uma unidade de metileno é substituída por -P(O)(R')-. Em algumas modalidades,

uma unidade de metileno é substituída por $-P(O)(NR')-$. Em algumas modalidades, uma unidade de metileno é substituída por $-P(S)(OR')-$. Em algumas modalidades, uma unidade de metileno é substituída por $-P(S)(SR')-$. Em algumas modalidades, uma unidade de metileno é substituída por $-P(S)(R')-$. Em algumas modalidades, uma unidade de metileno é substituída por $-P(S)(NR')-$. Em algumas modalidades, uma unidade de metileno é substituída por $-P(R')-$. Em algumas modalidades, uma unidade de metileno é substituída por $-P(OR')-$. Em algumas modalidades, uma unidade de metileno é substituída por $-P(SR')-$. Em algumas modalidades, uma unidade de metileno é substituída por $-P(NR')-$. Em algumas modalidades, uma unidade de metileno é substituída por $-P(OR')[B(R')_3]-$. Em algumas modalidades, uma ou mais unidades de metileno são opcional e independentemente substituídas por $-O-$, $-S-$, $-N(R')-$, $-C(O)-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-P(O)(OR')-$, $-P(O)(SR')-$, $-P(S)(OR')-$ ou $-P(S)(OR')-$. Em algumas modalidades, uma unidade de metileno é substituída por $-OP(O)(OR')O-$, $-OP(O)(SR')O-$, $-OP(O)(R')O-$, $-OP(O)(NR')O-$, $-OP(OR')O-$, $-OP(SR')O-$, $-OP(NR')O-$, $-OP(R')O-$ ou $-OP(OR')[B(R')_3]O-$, cada um dos quais pode ser independentemente uma ligação internucleotídica.

[737] Em algumas modalidades, L, por exemplo, quando conectado a R, é $-CH_2-$. Em algumas modalidades, L é $-C(R)_2-$, em que pelo menos um R não é hidrogênio. Em algumas modalidades, L é $-CHR-$. Em algumas modalidades, R é hidrogênio. Em algumas modalidades, L é $-CHR-$, em que R não é hidrogênio. Em algumas modalidades, C de $-CHR-$ é quiral. Em algumas modalidades, L é $-(R)-CHR-$, em que C de $-CHR-$ é quiral. Em algumas modalidades, L é $-(S)-CHR-$, em que C de $-CHR-$ é quiral. Em algumas modalidades,

R é C₁₋₆ alifático opcionalmente substituído. Em algumas modalidades, R é C₁₋₆ alquila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, R é C₁₋₅ alifático opcionalmente substituído. Em algumas modalidades, R é C₁₋₅ alquila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, R é C₁₋₄ alifático opcionalmente substituído. Em algumas modalidades, R é C₁₋₄ alquila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, R é C₁₋₃ alifático opcionalmente substituído. Em algumas modalidades, R é C₁₋₃ alquila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, R é C₂ alifático opcionalmente substituído. Em algumas modalidades, R é metila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, R é C₁₋₆ alifático. Em algumas modalidades, R é C₁₋₆ alquila. Em algumas modalidades, R é C₁₋₅ alifático. Em algumas modalidades, R é C₁₋₅ alquila. Em algumas modalidades, R é C₁₋₄ alifático. Em algumas modalidades, R é C₁₋₄ alquila. Em algumas modalidades, R é C₁₋₃ alifático. Em algumas modalidades, R é C₁₋₃ alquila. Em algumas modalidades, R é C₂ alifático. Em algumas modalidades, R é metila. Em algumas modalidades, R é C₁₋₆ haloalifático. Em algumas modalidades, R é C₁₋₆ haloalquila. Em algumas modalidades, R é C₁₋₅ haloalifático. Em algumas modalidades, R é C₁₋₅ haloalquila. Em algumas modalidades, R é C₁₋₄ haloalifático. Em algumas modalidades, R é C₁₋₄ haloalquila. Em algumas modalidades, R é C₁₋₃ haloalifático. Em algumas modalidades, R é C₁₋₃ haloalquila. Em algumas modalidades, R é C₂ haloalifático. Em algumas modalidades, R é metila substituída por um ou mais halogênios. Em algumas modalidades, R é -CF₃. Em algumas modalidades, L é -CH=CH- opcionalmente substituído. Em algumas modalidades, L é (E)-CH=CH- opcionalmente substituído.

Em algumas modalidades, L é (Z)-CH=CH- opcionalmente substituído. Em algumas modalidades, L é -C≡C-.

[738] Em algumas modalidades, L compreende pelo menos um átomo de fósforo. Em algumas modalidades, pelo menos uma unidade de metileno de L é substituída por -P(O)(OR')-, -P(O)(SR')-, -P(O)(R')-, -P(O)(NR')-, -P(S)(OR')-, -P(S)(SR')-, -P(S)(R')-, -P(S)(NR')-, -P(R')-, -P(OR')-, -P(SR')-, -P(NR')-, -P(OR')[B(R')₃]-, -OP(O)(OR')O-, -OP(O)(SR')O-, -OP(O)(R')O-, -OP(O)(NR')O-, -OP(OR')O-, -OP(SR')O-, -OP(NR')O-, -OP(R')O- ou -OP(OR')[B(R')₃]O-.

[739] Em algumas modalidades, Cy^L é um grupo tetravalente opcionalmente substituído selecionado dentre um C₃₋₂₀ cicloalifático, um anel C₆₋₂₀ arila, um anel heteroarila com 5-20 membros tendo 1-10 heteroátomos independentemente selecionados dentre oxigênio, nitrogênio, enxofre, fósforo e silício, e um anel heterociclila com 3-20 membros tendo 1-10 heteroátomos independentemente selecionados dentre oxigênio, nitrogênio, enxofre, fósforo, boro e silício.

[740] Em algumas modalidades, Cy^L é monocíclico. Em algumas modalidades, Cy^L é bicíclico. Em algumas modalidades, Cy^L é policíclico.

[741] Em algumas modalidades, Cy^L é saturado. Em algumas modalidades, Cy^L é parcialmente insaturado. Em algumas modalidades, Cy^L é aromático. Em algumas modalidades, Cy^L é ou compreende uma porção química de anel saturado. Em algumas modalidades, Cy^L é ou compreende uma porção química de anel parcialmente insaturado. Em algumas modalidades, Cy^L é ou compreende uma porção química de anel aromático.

[742] Em algumas modalidades, Cy^L é um anel C_{3-20} cicloalifático opcionalmente substituído conforme descrito na presente revelação (por exemplo, aquele descrito para R porém tetravalente). Em algumas modalidades, um anel é um anel C_{3-20} cicloalifático saturado opcionalmente substituído. Em algumas modalidades, um anel é um anel C_{3-20} cicloalifático parcialmente insaturado opcionalmente substituído. Um anel cicloalifático pode ser de vários tamanhos conforme descrito na presente revelação. Em algumas modalidades, um anel tem 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, ou 10 membros. Em algumas modalidades, um anel tem 3 membros. Em algumas modalidades, um anel tem 4 membros. Em algumas modalidades, um anel tem 5 membros. Em algumas modalidades, um anel tem 6 membros. Em algumas modalidades, um anel tem 7 membros. Em algumas modalidades, um anel tem 8 membros. Em algumas modalidades, um anel tem 9 membros. Em algumas modalidades, um anel tem 10 membros. Em algumas modalidades, um anel é uma porção química de ciclopropila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, um anel é uma porção química de ciclobutila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, um anel é uma porção química de ciclo-pentila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, um anel é uma porção química de ciclo-hexila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, um anel é uma porção química de ciclo-heptila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, um anel é uma porção química de ciclo-octanila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, um anel cicloalifático é um anel cicloalquila. Em algumas modalidades, um anel cicloalifático é monocíclico. Em algumas modalidades, um anel cicloalifático é bicíclico. Em algumas

modalidades, um anel cicloalifático é policíclico. Em algumas modalidades, um anel é uma porção química cicloalifática conforme descrito na presente revelação para R com mais valências.

[743] Em algumas modalidades, Cy^L é um anel arila com 6 a 20 membros opcionalmente substituído. Em algumas modalidades, um anel é uma porção química de fenila tetravalente opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, um anel é uma porção química de fenila tetravalente. Em algumas modalidades, um anel é uma porção química de naftaleno opcionalmente substituída. Um anel pode ser de tamanhos diferentes conforme descrito na presente revelação. Em algumas modalidades, um anel arila tem 6 membros. Em algumas modalidades, um anel arila tem 10 membros. Em algumas modalidades, um anel arila tem 14 membros. Em algumas modalidades, um anel arila é monocíclico. Em algumas modalidades, um anel arila é bicíclico. Em algumas modalidades, um anel arila é policíclico. Em algumas modalidades, um anel é porção química de arila conforme descrito na presente revelação para R com mais valências.

[744] Em algumas modalidades, Cy^L é um anel heteroarila com 5 a 20 membros opcionalmente substituído tendo 1-10 heteroátomos independentemente selecionados dentre oxigênio, nitrogênio, enxofre, fósforo e silício. Em algumas modalidades, Cy^L é um anel heteroarila com 5 a 20 membros opcionalmente substituído tendo 1-10 heteroátomos independentemente selecionados dentre oxigênio, nitrogênio e enxofre. Em algumas modalidades, conforme descrito na presente revelação, os anéis heteroarila podem ser de vários tamanhos e conter vários números e/ou tipos de heteroátomos. Em algumas

modalidades, um anel heteroarila contém não mais que um heteroátomo. Em algumas modalidades, um anel heteroarila contém mais de um heteroátomo. Em algumas modalidades, um anel heteroarila contém não mais um tipo de heteroátomo. Em algumas modalidades, um anel heteroarila contém mais de um tipo de heteroátomos. Em algumas modalidades, um anel heteroarila tem 5 membros. Em algumas modalidades, um anel heteroarila tem 6 membros. Em algumas modalidades, um anel heteroarila tem 8 membros. Em algumas modalidades, um anel heteroarila tem 9 membros. Em algumas modalidades, um anel heteroarila tem 10 membros. Em algumas modalidades, um anel heteroarila é monocíclico. Em algumas modalidades, um anel heteroarila é bicíclico. Em algumas modalidades, um anel heteroarila é policíclico. Em algumas modalidades, um anel heteroarila é uma porção química de nucleobase, por exemplo, A, T, C, G, U, etc. Em algumas modalidades, um anel é uma porção química de heteroarila conforme descrito na presente revelação para R com mais valências.

[745] Em algumas modalidades, Cy^L é um anel heterociclila com 3 a 20 membros tendo 1 a 10 heteroátomos independentemente selecionados dentre oxigênio, nitrogênio, enxofre, fósforo e silício. Em algumas modalidades, Cy^L é um anel heterociclila com 3 a 20 membros tendo 1 a 10 heteroátomos independentemente selecionados dentre oxigênio, nitrogênio e enxofre. Em algumas modalidades, um anel heterociclila é saturado. Em algumas modalidades, um anel heterociclila é parcialmente insaturado. Um anel heterociclila pode ser de vários tamanhos conforme descrito na presente revelação. Em algumas

modalidades, um anel tem 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, ou 10 membros. Em algumas modalidades, um anel tem 3 membros. Em algumas modalidades, um anel tem 4 membros. Em algumas modalidades, um anel tem 5 membros. Em algumas modalidades, um anel tem 6 membros. Em algumas modalidades, um anel tem 7 membros. Em algumas modalidades, um anel tem 8 membros. Em algumas modalidades, um anel tem 9 membros. Em algumas modalidades, um anel tem 10 membros. Os anéis heterociclila podem conter vários números e/ou tipos de heteroátomos. Em algumas modalidades, um anel heterociclila contém não mais que um heteroátomo. Em algumas modalidades, um anel heterociclila contém mais de um heteroátomo. Em algumas modalidades, um anel heterociclila contém não mais que um tipo de heteroátomo. Em algumas modalidades, um anel heterociclila contém mais de um tipo de heteroátomo. Em algumas modalidades, um anel heterociclila é monocíclico. Em algumas modalidades, um anel heterociclila é bicíclico. Em algumas modalidades, um anel heterociclila é policíclico. Em algumas modalidades, um anel é uma porção química de heterociclila conforme descrito na presente revelação para R com mais valências.

[746] Conforme prontamente observado por uma pessoa de habilidade comum na técnica, muitas porções químicas de anel adequadas são extensivamente descritas e podem ser usadas de acordo com a presente revelação, por exemplo, aquelas descritas para R (que podem tem mais valências para Cy^L).

[747] Em algumas modalidades, Cy^L é uma porção química de açúcar em um ácido nucleico. Em algumas modalidades, Cy^L é uma porção química de furanose opcionalmente substituída.

Em algumas modalidades, Cy^L é uma porção química de piranose. Em algumas modalidades, Cy^L é uma porção química de furanose opcionalmente substituída encontrada no DNA. Em algumas modalidades, Cy^L é uma porção química de furanose opcionalmente substituída encontrada no RNA. Em algumas modalidades, Cy^L é uma porção química de 2'-desoxirribofuranose opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, Cy^L é uma porção química de ribofuranose opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, as substituições fornecem modificações de açúcar conforme descrito na presente revelação. Em algumas modalidades, uma porção química de 2'-desoxirribofuranose opcionalmente substituída e/ou uma porção química de ribofuranose opcionalmente substituída compreendem substituição em uma posição 2'. Em algumas modalidades, uma posição 2' é uma modificação 2' conforme descrito na presente revelação. Em algumas modalidades, uma modificação 2' é -F. Em algumas modalidades, uma modificação 2' é -OR, em que R é conforme descrito na presente revelação. Em algumas modalidades, R não é hidrogênio. Em algumas modalidades, Cy^L é uma porção química de açúcar modificada, tal como uma porção química de açúcar em LNA, alfa-L-LNA ou GNA. Em algumas modalidades, Cy^L é uma porção química de açúcar modificada, tal como uma porção química de açúcar em ENA. Em algumas modalidades, Cy^L é uma porção química de açúcar terminal de um oligonucleotídeo, que conecta uma ligação internucleotídica e uma nucleobase. Em algumas modalidades, Cy^L é uma porção química de açúcar terminal de um oligonucleotídeo, por exemplo, quando essa terminação é conectada a um suporte sólido opcionalmente através de um ligante. Em algumas modalidades, Cy^L é uma porção

química de açúcar que conecta duas ligações internucleotídicas e uma nucleobase. Os açúcares e porções químicas de açúcar exemplificativos são extensivamente descritos na presente revelação.

[748] Em algumas modalidades, Cy^L é uma porção química de nucleobase. Em algumas modalidades, uma nucleobase é uma nucleobase natural, tal como A, T, C, G, U, etc. Em algumas modalidades, uma nucleobase é uma nucleobase modificada. Em algumas modalidades, Cy^L é porção química nucleobase opcionalmente substituída selecionada dentre A, T, C, G, U e 5mC. As nucleobases e porções químicas de nucleobase exemplificativas são extensivamente descritas na presente revelação.

[749] Em algumas modalidades, duas porções químicas de Cy^L são ligadas entre si, em que uma Cy^L é uma porção química de açúcar e a outra é uma porção química de nucleobase. Em algumas modalidades, tal porção química de açúcar e porção química de nucleobase formam uma porção química de nucleosídeo. Em algumas modalidades, uma porção química de nucleosídeo é natural. Em algumas modalidades, uma porção química de nucleosídeo é modificada. Em algumas modalidades, Cy^L é uma porção química de nucleosídeo natural opcionalmente substituída selecionada dentre adenosina, 5-metiluridina, citidina, guanosina, uridina, 5-metilcitidina, 2'-desoxiadenosina, timidina, 2'-desoxicitidina, 2'-desoxiguanosina, 2'-desoxiuridina, e 5-metil-2'-desoxicitidina. Os nucleosídeos e porções químicas de nucleosídeos exemplificativos são extensivamente descritos na presente revelação.

[750] Em algumas modalidades, por exemplo, em L^s, Cy^L é uma porção química de nucleosídeo opcionalmente substituída ligada a uma ligação internucleotídica, por exemplo, -OP(O)(OR')O-, -OP(O)(SR')O-, -OP(O)(R')O-, -OP(O)(NR')O-, -OP(OR')O-, -OP(SR')O-, -OP(NR')O-, -OP(R')O-, -OP(OR')[B(R')₃]O-, etc., que pode formar uma unidade nucleotídica opcionalmente substituída. Os nucleotídeos e porções químicas de nucleosídeos exemplificativos são extensivamente descritos na presente revelação. Em algumas modalidades, -Cy- é um carbociclileno de 3-30 membros bivalente opcionalmente substituído. Em algumas modalidades, -Cy- é um arileno de 6-30 membros bivalente opcionalmente substituído. Em algumas modalidades, -Cy- é um heteroarileno de 5-30 membros opcionalmente substituído bivalente tendo 1-10 heteroátomos independentemente selecionados a partir de oxigênio, nitrogênio e enxofre. Em algumas modalidades, -Cy- é um heterociclileno de 3-30 membros opcionalmente substituído bivalente tendo 1-10 heteroátomos independentemente selecionados a partir de oxigênio, nitrogênio, enxofre, fósforo e silício. Em algumas modalidades, -Cy- é um heteroarileno de 5-30 membros opcionalmente substituído bivalente tendo 1-5 heteroátomos independentemente selecionados a partir de oxigênio, nitrogênio e enxofre. Em algumas modalidades, -Cy- é um heterociclileno de 3-30 membros opcionalmente substituído bivalente tendo 1-5 heteroátomos independentemente selecionados a partir de oxigênio, nitrogênio, enxofre, fósforo e silício.

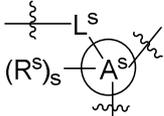
[751] Em algumas modalidades, cada Anel A^s é independentemente um anel monocíclico, bicíclico ou policíclico

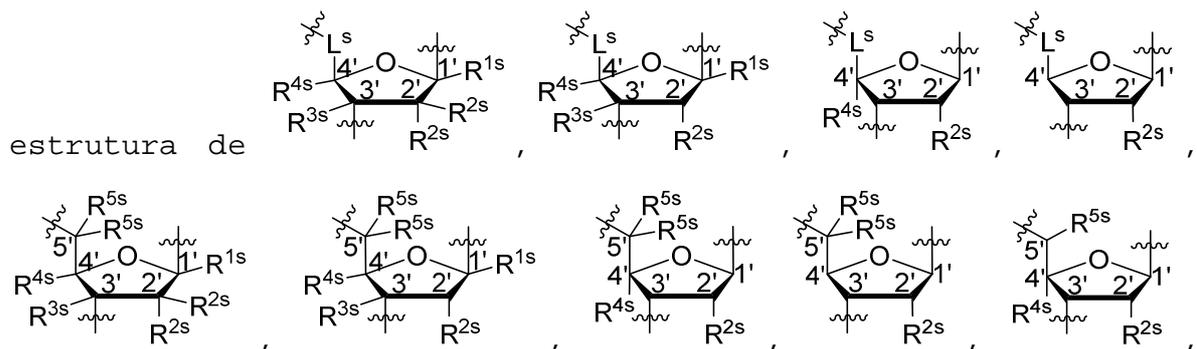
com 3-20 membros opcionalmente substituído tendo 0-10 heteroátomos independentemente selecionado dentre oxigênio, nitrogênio, enxofre, fósforo e silício. Em algumas modalidades, o Anel A^s é um anel opcionalmente substituído, cujo anel é conforme descrito na presente revelação. Em algumas modalidades,

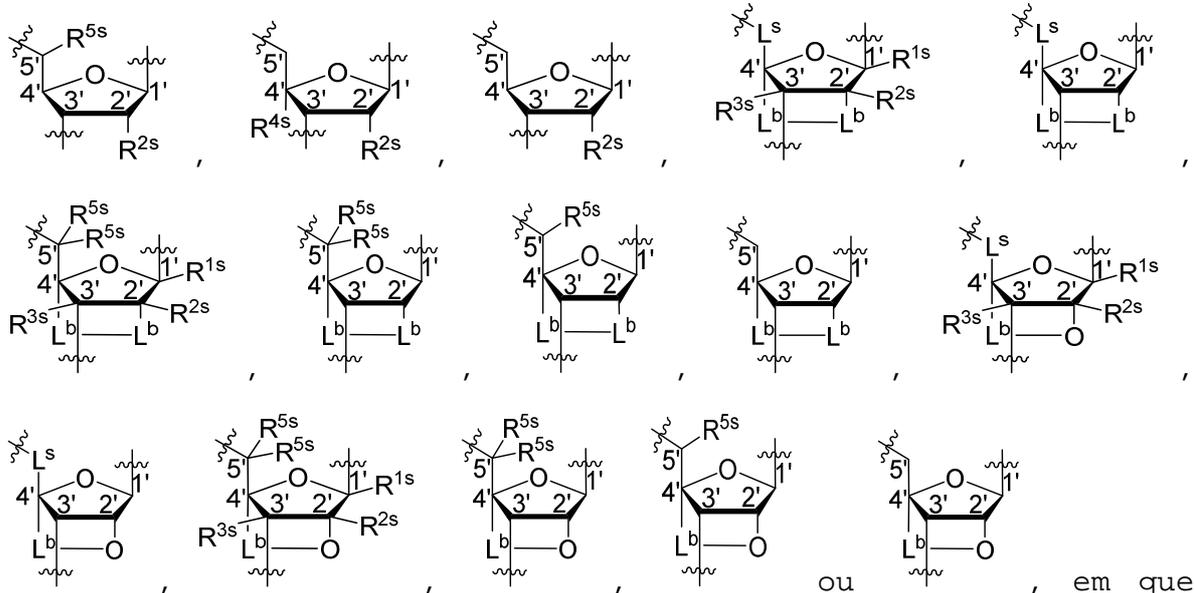
o Anel A^s é  opcionalmente substituído. Em algumas modalidades, o Anel A^s é .

Em algumas modalidades, o Anel A^s é  opcionalmente substituído. Em algumas modalidades, o Anel

A^s é . Em algumas modalidades, o Anel A^s é um anel bicíclico, por exemplo, um anel bicíclico em açúcares bicíclicos. Em algumas modalidades, o Anel A^s é um anel policíclico.

[752] Em algumas modalidades,  tem a





em que cada L^b é independentemente L , e cada outra variável é independentemente conforme descrito na presente revelação. As modalidades exemplificativas incluem aquelas descritas para Açúcares. Em algumas modalidades, um L^b é $-O-$, $-S-$ ou $-N(R')-$. Em algumas modalidades, o L^b se conecta ao carbono 2' é $-O-$, $-S-$ ou $-N(R')-$. Em algumas modalidades, L^b é $-C(R)_2-$. Em algumas modalidades, o L^b se conecta ao carbono 4' é $-C(R)_2-$. Em algumas modalidades, $-C(R)_2-$ é $-CHR-$. Em algumas modalidades, ambos L^b são independentemente $-C(R)_2-$.

[753] Em algumas modalidades, cada um dentre R^{1s} , R^{2s} , R^{3s} , R^{4s} , e R^{5s} é independentemente R^s , em que R^s é conforme descrito na presente revelação.

[754] Em algumas modalidades, R^{1s} é R^s em que R^s é conforme descrito na presente revelação. Em algumas modalidades, R^{1s} se situa na posição 1' (BA se situa na posição 1'). Em algumas modalidades, R^{1s} é $-H$. Em algumas modalidades, R^{1s} é $-F$. Em algumas

modalidades, R^{1s} é -Cl. Em algumas modalidades, R^{1s} é -Br. Em algumas modalidades, R^{1s} é -I. Em algumas modalidades, R^{1s} é -CN. Em algumas modalidades, R^{1s} é $-N_3$. Em algumas modalidades, R^{1s} é -NO. Em algumas modalidades, R^{1s} é $-NO_2$. Em algumas modalidades, R^{1s} é -L-R'. Em algumas modalidades, R^{1s} é -R'. Em algumas modalidades, R^{1s} é -L-OR'. Em algumas modalidades, R^{1s} é -OR'. Em algumas modalidades, R^{1s} é -L-SR'. Em algumas modalidades, R^{1s} é -SR'. Em algumas modalidades, R^{1s} é $L-L-N(R')_2$. Em algumas modalidades, R^{1s} é $-N(R')_2$. Em algumas modalidades, R^{1s} é -OR', em que R' é C_{1-6} alifático opcionalmente substituído. Em algumas modalidades, R^{1s} é -OR', em que R' é C_{1-6} alquila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, R^{1s} é -OMe. Em algumas modalidades, R^{1s} é -MOE. Em algumas modalidades, R^{1s} é hidrogênio. Em algumas modalidades, R^s em uma posição 1' é hidrogênio, e R^s na outra posição 1' não é hidrogênio conforme descrito no presente documento. Em algumas modalidades, R^s em ambas as posições 1' são hidrogênio. Em algumas modalidades, R^s em uma posição 1' é hidrogênio, e a outra posição 1' é conectada a uma ligação internucleotídica. Em algumas modalidades, R^{1s} é -F. Em algumas modalidades, R^{1s} é -Cl. Em algumas modalidades, R^{1s} é -Br. Em algumas modalidades, R^{1s} é -I. Em algumas modalidades, R^{1s} é -CN. Em algumas modalidades, R^{1s} é $-N_3$. Em algumas modalidades, R^{1s} é -NO. Em algumas modalidades, R^{1s} é $-NO_2$. Em algumas modalidades, R^{1s} é -L-R'. Em algumas modalidades, R^{1s} é -R'. Em algumas modalidades, R^{1s} é -L-OR'. Em algumas modalidades, R^{1s} é -OR'. Em algumas modalidades, R^{1s} é -L-SR'. Em algumas modalidades, R^{1s} é -SR'. Em algumas modalidades, R^{1s} é $-L-N(R')_2$. Em algumas modalidades, R^{1s} é $-N(R')_2$. Em algumas modalidades, R^{1s}

é -OR', em que R' é C₁₋₆ alifático opcionalmente substituído. Em algumas modalidades, R^{1s} é -OR', em que R' é C₁₋₆ alquila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, R^{1s} é -OH. Em algumas modalidades, R^{1s} é -OMe. Em algumas modalidades, R^{1s} é -MOE. Em algumas modalidades, R^{1s} é hidrogênio. Em algumas modalidades, um R^{1s} em uma posição 1' é hidrogênio, e o outro R^{1s} na outra posição 1' não é hidrogênio conforme descrito no presente documento. Em algumas modalidades, R^{1s} em ambas as posições 1' são hidrogênio. Em algumas modalidades, R^{1s} é -O-L^s-OR'. Em algumas modalidades, R^{1s} é -O-L^s-OR', em que L é C₁₋₆ alquilenos opcionalmente substituído, e R' é C₁₋₆ alifático opcionalmente substituído. Em algumas modalidades, R^{1s} é -O-(C₁₋₆ alquilenos opcionalmente substituído)-OR'. Em algumas modalidades, R^{1s} é -O-(C₁₋₆ alquilenos opcionalmente substituído)-OR', em que R' é C₁₋₆ alquila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, R^{1s} é -OCH₂CH₂OMe.

[755] Em algumas modalidades, R^{2s} é R^s em que R^s é conforme descrito na presente revelação. Em algumas modalidades, se houver dois R^{2s} na posição 2', um R^{2s} é -H e o outro não é. Em algumas modalidades, R^{2s} se situa na posição 2' (BA se situa na posição 1'). Em algumas modalidades, R^{2s} é -H. Em algumas modalidades, R^{2s} é -F. Em algumas modalidades, R^{2s} é -Cl. Em algumas modalidades, R^{2s} é -Br. Em algumas modalidades, R^{2s} é -I. Em algumas modalidades, R^{2s} é -CN. Em algumas modalidades, R^{2s} é -N₃. Em algumas modalidades, R^{2s} é -NO. Em algumas modalidades, R^{2s} é -NO₂. Em algumas modalidades, R^{2s} é -L-R'. Em algumas modalidades, R^{2s} é -R'. Em algumas modalidades, R^{2s} é -L-OR'. Em algumas modalidades, R^{2s} é -OR'. Em algumas modalidades, R^{2s} é

-L-SR'. Em algumas modalidades, R^{2s} é -SR'. Em algumas modalidades, R^{2s} é L-L-N(R')₂. Em algumas modalidades, R^{2s} é -N(R')₂. Em algumas modalidades, R^{2s} é -OR', em que R' é C₁₋₆ alifático opcionalmente substituído. Em algumas modalidades, R^{2s} é -OR', em que R' é C₁₋₆ alquila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, R^{2s} é -OMe. Em algumas modalidades, R^{2s} é -MOE. Em algumas modalidades, R^{2s} é hidrogênio. Em algumas modalidades, R^s em uma posição 2' é hidrogênio, e R^s na outra posição 2' não é hidrogênio conforme descrito no presente documento. Em algumas modalidades, R^s em ambas as posições 2' são hidrogênio. Em algumas modalidades, R^s em uma posição 2' é hidrogênio, e a outra posição 2' é conectada a uma ligação internucleotídica. Em algumas modalidades, R^{2s} é -F. Em algumas modalidades, R^{2s} é -Cl. Em algumas modalidades, R^{2s} é -Br. Em algumas modalidades, R^{2s} é -I. Em algumas modalidades, R^{2s} é -CN. Em algumas modalidades, R^{2s} é -N₃. Em algumas modalidades, R^{2s} é -NO. Em algumas modalidades, R^{2s} é -NO₂. Em algumas modalidades, R^{2s} é -L-R'. Em algumas modalidades, R^{2s} é -R'. Em algumas modalidades, R^{2s} é -L-OR'. Em algumas modalidades, R^{2s} é -OR'. Em algumas modalidades, R^{2s} é -L-SR'. Em algumas modalidades, R^{2s} é -SR'. Em algumas modalidades, R^{2s} é -L-N(R')₂. Em algumas modalidades, R^{2s} é -N(R')₂. Em algumas modalidades, R^{2s} é -OR', em que R' é C₁₋₆ alifático opcionalmente substituído. Em algumas modalidades, R^{2s} é -OR', em que R' é C₁₋₆ alquila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, R^{2s} é -OH. Em algumas modalidades, R^{2s} é -OMe. Em algumas modalidades, R^{2s} é -MOE. Em algumas modalidades, R^{2s} é hidrogênio. Em algumas modalidades, um R^{2s} em uma posição 2' é hidrogênio, e o outro R^{2s} na outra posição

2' não é hidrogênio conforme descrito no presente documento. Em algumas modalidades, R^{2s} em ambas as posições 2' são hidrogênio. Em algumas modalidades, R^{2s} é $-O-L^s-OR'$. Em algumas modalidades, R^{2s} é $-O-L^s-OR'$, em que L é C_{1-6} alquileno opcionalmente substituído, e R' é C_{1-6} alifático opcionalmente substituído. Em algumas modalidades, R^{2s} é $-O-(C_{1-6}$ alquileno opcionalmente substituído)- OR' . Em algumas modalidades, R^{2s} é $-O-(C_{1-6}$ alquileno opcionalmente substituído)- OR' , em que R' é C_{1-6} alquila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, R^{2s} é $-OCH_2CH_2OMe$.

[756] Em algumas modalidades, R^{3s} é R^s em que R^s é conforme descrito na presente revelação. Em algumas modalidades, R^{3s} se situa na posição 3' (BA se situa na posição 1'). Em algumas modalidades, R^{3s} é $-H$. Em algumas modalidades, R^{3s} é $-F$. Em algumas modalidades, R^{3s} é $-Cl$. Em algumas modalidades, R^{3s} é $-Br$. Em algumas modalidades, R^{3s} é $-I$. Em algumas modalidades, R^{3s} é $-CN$. Em algumas modalidades, R^{3s} é $-N_3$. Em algumas modalidades, R^{3s} é $-NO$. Em algumas modalidades, R^{3s} é $-NO_2$. Em algumas modalidades, R^{3s} é $-L-R'$. Em algumas modalidades, R^{3s} é $-R'$. Em algumas modalidades, R^{3s} é $-L-OR'$. Em algumas modalidades, R^{3s} é $-OR'$. Em algumas modalidades, R^{3s} é $-L-SR'$. Em algumas modalidades, R^{3s} é $-SR'$. Em algumas modalidades, R^{3s} é $-L-N(R')_2$. Em algumas modalidades, R^{3s} é $-N(R')_2$. Em algumas modalidades, R^{3s} é $-OR'$, em que R' é C_{1-6} alifático opcionalmente substituído. Em algumas modalidades, R^{3s} é $-OR'$, em que R' é C_{1-6} alquila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, R^{3s} é $-OMe$. Em algumas modalidades, R^{3s} é $-MOE$. Em algumas modalidades, R^{3s} é hidrogênio. Em algumas modalidades, R^s em uma posição 3' é hidrogênio, e R^s

na outra posição 3' não é hidrogênio conforme descrito no presente documento. Em algumas modalidades, R^s em ambas as posições 3' são hidrogênio. Em algumas modalidades, R^s em uma posição 3' é hidrogênio, e a outra posição 3' é conectada a uma ligação internucleotídica. Em algumas modalidades, R^{3s} é -F. Em algumas modalidades, R^{3s} é -Cl. Em algumas modalidades, R^{3s} é -Br. Em algumas modalidades, R^{3s} é -I. Em algumas modalidades, R^{3s} é -CN. Em algumas modalidades, R^{3s} é -N₃. Em algumas modalidades, R^{3s} é -NO. Em algumas modalidades, R^{3s} é -NO₂. Em algumas modalidades, R^{3s} é -L-R'. Em algumas modalidades, R^{3s} é -R'. Em algumas modalidades, R^{3s} é -L-OR'. Em algumas modalidades, R^{3s} é -OR'. Em algumas modalidades, R^{3s} é -L-SR'. Em algumas modalidades, R^{3s} é -SR'. Em algumas modalidades, R^{3s} é L-L-N(R')₂. Em algumas modalidades, R^{3s} é -N(R')₂. Em algumas modalidades, R^{3s} é -OR', em que R' é C₁₋₆ alifático opcionalmente substituído. Em algumas modalidades, R^{3s} é -OR', em que R' é C₁₋₆ alquila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, R^{3s} é -OH. Em algumas modalidades, R^{3s} é -OMe. Em algumas modalidades, R^{3s} é -MOE. Em algumas modalidades, R^{3s} é hidrogênio.

[757] Em algumas modalidades, R^{4s} é R^s em que R^s é conforme descrito na presente revelação. Em algumas modalidades, R^{4s} se situa na posição 4' (BA se situa na posição 1'). Em algumas modalidades, R^{4s} é -H. Em algumas modalidades, R^{4s} é -F. Em algumas modalidades, R^{4s} é -Cl. Em algumas modalidades, R^{4s} é -Br. Em algumas modalidades, R^{4s} é -I. Em algumas modalidades, R^{4s} é -CN. Em algumas modalidades, R^{4s} é -N₃. Em algumas modalidades, R^{4s} é -NO. Em algumas modalidades, R^{4s} é -NO₂. Em algumas modalidades, R^{4s} é -L-R'. Em algumas modalidades, R^{4s} é -R'. Em algumas

modalidades, R^{4s} é $-L-OR'$. Em algumas modalidades, R^{4s} é $-OR'$. Em algumas modalidades, R^{4s} é $-L-SR'$. Em algumas modalidades, R^{4s} é $-SR'$. Em algumas modalidades, R^{4s} é $-L-N(R')_2$. Em algumas modalidades, R^{4s} é $-N(R')_2$. Em algumas modalidades, R^{4s} é $-OR'$, em que R' é C_{1-6} alifático opcionalmente substituído. Em algumas modalidades, R^{4s} é $-OR'$, em que R' é C_{1-6} alquila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, R^{4s} é $-OMe$. Em algumas modalidades, R^{4s} é $-MOE$. Em algumas modalidades, R^{4s} é hidrogênio. Em algumas modalidades, R^s em uma posição 4' é hidrogênio, e R^s na outra posição 4' não é hidrogênio conforme descrito no presente documento. Em algumas modalidades, R^s em ambas as posições 4' são hidrogênio. Em algumas modalidades, R^s em uma posição 4' é hidrogênio, e a outra posição 4' é conectada a uma ligação internucleotídica. Em algumas modalidades, R^{4s} é $-F$. Em algumas modalidades, R^{4s} é $-Cl$. Em algumas modalidades, R^{4s} é $-Br$. Em algumas modalidades, R^{4s} é $-I$. Em algumas modalidades, R^{4s} é $-CN$. Em algumas modalidades, R^{4s} é $-N_3$. Em algumas modalidades, R^{4s} é $-NO$. Em algumas modalidades, R^{4s} é $-NO_2$. Em algumas modalidades, R^{4s} é $-L-R'$. Em algumas modalidades, R^{4s} é $-R'$. Em algumas modalidades, R^{4s} é $-L-OR'$. Em algumas modalidades, R^{4s} é $-OR'$. Em algumas modalidades, R^{4s} é $-L-SR'$. Em algumas modalidades, R^{4s} é $-SR'$. Em algumas modalidades, R^{4s} é $L-L-N(R')_2$. Em algumas modalidades, R^{4s} é $-N(R')_2$. Em algumas modalidades, R^{4s} é $-OR'$, em que R' é C_{1-6} alifático opcionalmente substituído. Em algumas modalidades, R^{4s} é $-OR'$, em que R' é C_{1-6} alquila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, R^{4s} é $-OH$. Em algumas modalidades, R^{4s} é $-OMe$. Em algumas modalidades, R^{4s} é $-MOE$. Em algumas modalidades, R^{4s} é hidrogênio.

[758] Em algumas modalidades, R^{5s} é R^s em que R^s é conforme descrito na presente revelação. Em algumas modalidades, R^{5s} é R' em que R' é conforme descrito na presente revelação. Em algumas modalidades, R^{5s} é $-H$. Em algumas modalidades, dois ou mais R^{5s} são conectados ao mesmo átomo de carbono, e pelo menos um não é $-H$. Em algumas modalidades, R^{5s} não é $-H$. Em algumas modalidades, R^{5s} é $-F$. Em algumas modalidades, R^{5s} é $-Cl$. Em algumas modalidades, R^{5s} é $-Br$. Em algumas modalidades, R^{5s} é $-I$. Em algumas modalidades, R^{5s} é $-CN$. Em algumas modalidades, R^{5s} é $-N_3$. Em algumas modalidades, R^{5s} é $-NO$. Em algumas modalidades, R^{5s} é $-NO_2$. Em algumas modalidades, R^{5s} é $-L-R'$. Em algumas modalidades, R^{5s} é $-R'$. Em algumas modalidades, R^{5s} é $-L-OR'$. Em algumas modalidades, R^{5s} é $-OR'$. Em algumas modalidades, R^{5s} é $-L-SR'$. Em algumas modalidades, R^{5s} é $-SR'$. Em algumas modalidades, R^{5s} é $L-L-N(R')_2$. Em algumas modalidades, R^{5s} é $-N(R')_2$. Em algumas modalidades, R^{5s} é $-OR'$, em que R' é C_{1-6} alifático opcionalmente substituído. Em algumas modalidades, R^{5s} é $-OR'$, em que R' é C_{1-6} alquila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, R^{5s} é $-OH$. Em algumas modalidades, R^{5s} é $-OMe$. Em algumas modalidades, R^{5s} é $-MOE$. Em algumas modalidades, R^{5s} é hidrogênio.

[759] Em algumas modalidades, R^{5s} é C_{1-6} alifático opcionalmente substituído conforme descrito na presente revelação, por exemplo, modalidades de C_{1-6} alifático descritas para R ou outras variáveis. Em algumas modalidades, R^{5s} é C_{1-6} alquila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, R^{5s} é metila. Em algumas modalidades, R^{5s} é etila.

[760] Em algumas modalidades, R^{5s} é um grupo hidroxila protegido adequado para síntese de oligonucleotídeo. Em algumas modalidades, R^{5s} é $-OR'$, em que R' é C_{1-6} alifático opcionalmente substituído. Em algumas modalidades, R^{5s} é $DMTrO-$. Os grupos protetores exemplificativos são amplamente conhecidos para uso de acordo com a presente revelação. Para exemplos adicionais, consulte Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. Protective Grupos in Organic Synthesis, 2ª ed.; Wiley: Nova York, 1991, e documentos WO 2011/005761, WO 2013/012758, WO 2014/012081, WO 2015/107425, WO 2010/064146, WO 2014/010250, WO 2011/108682, WO 2012/039448 e WO 2012/073857.

[761] Em algumas modalidades, dois ou mais dentre R^{1s} , R^{2s} , R^{3s} , R^{4s} , e R^{5s} são R e podem ser tomados em conjunto com o átomo (ou átomos) interveniente para formar um anel conforme descrito na presente revelação. Em algumas modalidades, R^{2s} e R^{4s} são R tomados em conjunto para formar um anel, e uma porção química de açúcar pode ser uma porção química de açúcar bicíclica, por exemplo, uma porção química de açúcar LNA.

[762] Em algumas modalidades, L^s é $-C(R^{5s})_2-$, em que cada R^{5s} é independentemente conforme descrito na presente revelação. Em algumas modalidades, um dentre R^{5s} é H e o outro não é H. Em algumas modalidades, nenhum R^{5s} é H. Em algumas modalidades, L^s é $-CHR^{5s}-$, em que cada R^{5s} é independentemente conforme descrito na presente revelação. Em algumas modalidades, $-C(R^{5s})_2-$ é $5'-C$, opcionalmente substituído, de uma porção química de açúcar. Em algumas modalidades, o C de $-C(R^{5s})_2-$ é da configuração R. Em algumas modalidades, o C de $-C(R^{5s})_2-$ é da configuração S. Conforme descrito na presente revelação, em

algumas modalidades, R^{5s} é C₁₋₆ alifático opcionalmente substituído; em algumas modalidades, R^{5s} é metila.

[763] Em algumas modalidades, os compostos fornecidos compreendem um ou mais anéis bivalentes ou multivalentes opcionalmente substituídos, por exemplo, Anel A^s, Anel A^L, Cy^L, -Cy-, aqueles formados por dois ou mais grupos R (R e (combinações de) variáveis que podem ser R) tomados conjuntamente, etc. Em algumas modalidades, um anel é um grupo cicloalifático, arila, heteroarila ou heterociclila conforme descrito para R, mas bivalente ou multivalente. Conforme observado por aqueles versados na técnica, as porções químicas de anel descritas para uma variável, por exemplo, Anel A, também podem ser aplicáveis a outras variáveis, por exemplo, Cy^L, se os requisitos das outras variáveis, por exemplo, número de heteroátomos, valência, etc., forem satisfeitos. Os anéis exemplificativos são extensivamente descritos na presente revelação.

[764] Em algumas modalidades, um anel, que é opcionalmente substituído, é um anel monocíclico, bicíclico ou policíclico com 3-20 membros tendo 0-10 heteroátomos independentemente selecionados dentre oxigênio, nitrogênio, enxofre, fósforo e silício.

[765] Em algumas modalidades, um anel pode ser de qualquer tamanho dentro de sua faixa, por exemplo, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ou 20 membros.

[766] Em algumas modalidades, um anel é monocíclico. Em algumas modalidades, um anel é saturado e monocíclico. Em algumas modalidades, um anel é monocíclico e

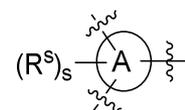
parcialmente saturado. Em algumas modalidades, um anel é monocíclico e aromático.

[767] Em algumas modalidades, um anel é bicíclico. Em algumas modalidades, um anel é policíclico. Em algumas modalidades, um anel bicíclico ou policíclico compreende duas ou mais porções químicas de anel monocíclico, cada uma das quais pode ser saturada, parcialmente saturada ou aromática, e cada das quais pode conter nenhum ou 1 a 10 heteroátomos. Em algumas modalidades, um anel bicíclico ou policíclico compreende um anel monocíclico saturado. Em algumas modalidades, um anel bicíclico ou policíclico compreende um anel monocíclico saturado que não contém heteroátomos. Em algumas modalidades, um anel bicíclico ou policíclico compreende um anel monocíclico saturado que compreende um ou mais heteroátomos. Em algumas modalidades, um anel bicíclico ou policíclico compreende um anel monocíclico parcialmente saturado. Em algumas modalidades, um anel bicíclico ou policíclico compreende um anel monocíclico parcialmente saturado que não contém heteroátomos. Em algumas modalidades, um anel bicíclico ou policíclico compreende um anel monocíclico parcialmente saturado que compreende um ou mais heteroátomos. Em algumas modalidades, um anel bicíclico ou policíclico compreende um anel monocíclico aromático. Em algumas modalidades, um anel bicíclico ou policíclico compreende um anel monocíclico aromático que não contém heteroátomos. Em algumas modalidades, um anel bicíclico ou policíclico compreende um anel monocíclico aromático que compreende um ou mais heteroátomos. Em algumas modalidades, um anel bicíclico ou policíclico compreende um anel saturado e um anel parcialmente saturado, cada um dos quais contém

independentemente um ou mais heteroátomos. Em algumas modalidades, um anel bicíclico compreende um anel saturado e um anel parcialmente saturado, cada um dos quais compreende independentemente nenhum, ou um ou mais heteroátomos. Em algumas modalidades, um anel bicíclico compreende um anel aromático e um anel parcialmente saturado, cada um dos quais compreende independentemente nenhum, ou um ou mais heteroátomos. Em algumas modalidades, um anel policíclico compreende um anel saturado e um anel parcialmente saturado, cada um dos quais compreende independentemente nenhum, ou um ou mais heteroátomos. Em algumas modalidades, um anel policíclico compreende um anel aromático e um anel parcialmente saturado, cada um dos quais compreende independentemente nenhum, ou um ou mais heteroátomos. Em algumas modalidades, um anel policíclico compreende um anel aromático e um anel saturado, cada um dos quais compreende independentemente nenhum, ou um ou mais heteroátomos. Em algumas modalidades, um anel policíclico compreende um anel aromático, um anel saturado, e um anel parcialmente saturado, cada um dos quais compreende independentemente nenhum, ou um ou mais heteroátomos. Em algumas modalidades, um anel compreende pelo menos um heteroátomo. Em algumas modalidades, um anel compreende pelo menos um átomo de nitrogênio. Em algumas modalidades, um anel compreende pelo menos um átomo de oxigênio. Em algumas modalidades, um anel compreende pelo menos um átomo de enxofre.

[768] Conforme observado por aqueles versados na técnica de acordo com a presente revelação, um anel é tipicamente opcionalmente substituído. Em algumas modalidades, um anel é não substituído. Em algumas modalidades, um anel é substituído. Em

algumas modalidades, um anel é substituído em um ou mais de seus átomos de carbono. Em algumas modalidades, um anel é substituído em um ou mais de seus heteroátomos. Em algumas modalidades, um anel é substituído em um ou mais de seus átomos de carbono, e um ou mais de seus heteroátomos. Em algumas modalidades, dois ou mais substituintes podem estar situados no mesmo átomo de anel. Em algumas modalidades, todos os átomos de anel disponíveis são substituídos. Em algumas modalidades, nem todos os átomos de anel disponíveis são substituídos. Em algumas modalidades, nas estruturas fornecidas onde indica-se que os anéis sejam



conectados a outras estruturas (por exemplo, Anel A em), "opcionalmente substituído" significa que, apesar daquelas estruturas já conectadas, as posições de anel substituíveis restantes, se houver, são opcionalmente substituídas.

[769] Em algumas modalidades, um anel é um anel C₃₋₃₀ cicloalifático bivalente ou multivalente. Em algumas modalidades, um anel é um anel C₃₋₂₀ cicloalifático bivalente ou multivalente. Em algumas modalidades, um anel é um anel C₃₋₁₀ cicloalifático bivalente ou multivalente. Em algumas modalidades, um anel é um anel carbocíclico saturado ou parcialmente insaturado com 3 a 30 membros bivalente ou multivalente. Em algumas modalidades, um anel é um anel carbocíclico saturado ou parcialmente insaturado com 3 a 7 membros bivalente ou multivalente. Em algumas modalidades, um anel é um anel carbocíclico saturado ou parcialmente insaturado com 3 membros bivalente ou multivalente. Em algumas modalidades,

um anel é um anel carbocíclico saturado ou parcialmente insaturado com 4 membros bivalente ou multivalente. Em algumas modalidades, um anel é um anel carbocíclico saturado ou parcialmente insaturado com 5 membros bivalente ou multivalente. Em algumas modalidades, um anel é um anel carbocíclico saturado ou parcialmente insaturado com 6 membros bivalente ou multivalente. Em algumas modalidades, um anel é um anel carbocíclico saturado ou parcialmente insaturado com 7 membros bivalente ou multivalente. Em algumas modalidades, um anel é um anel ciclo-hexila bivalente ou multivalente. Em algumas modalidades, um anel é um anel ciclopentila bivalente ou multivalente. Em algumas modalidades, um anel é um anel ciclobutila bivalente ou multivalente. Em algumas modalidades, um anel é um anel ciclopropila bivalente ou multivalente.

[770] Em algumas modalidades, um anel é um anel C₆₋₃₀ arila bivalente ou multivalente. Em algumas modalidades, um anel é um anel fenila bivalente ou multivalente.

[771] Em algumas modalidades, um anel é um anel arila bicíclico saturado ou parcialmente insaturado com 8 a 10 membros bivalente ou multivalente. Em algumas modalidades, um anel é um anel bicíclico saturado com 8 a 10 membros bivalente ou multivalente. Em algumas modalidades, um anel é um anel bicíclico parcialmente insaturado com 8 a 10 membros bivalente ou multivalente. Em algumas modalidades, um anel é um anel arila bicíclico com 8 a 10 membros bivalente ou multivalente. Em algumas modalidades, um anel é um anel naftila bivalente ou multivalente.

[772] Em algumas modalidades, um anel é um anel heteroarila com 5 a 30 membros bivalente ou multivalente tendo 1 a 10 heteroátomos independentemente selecionados dentre oxigênio, nitrogênio, enxofre, fósforo e silício. Em algumas modalidades, um anel é um anel heteroarila bivalente ou multivalente com 5 a 30 membros tendo 1 a 10 heteroátomos independentemente selecionados dentre oxigênio, nitrogênio e enxofre. Em algumas modalidades, um anel é um anel heteroarila bivalente ou multivalente com 5 a 30 membros tendo 1 a 5 heteroátomos independentemente selecionados dentre oxigênio, nitrogênio, enxofre, fósforo e silício. Em algumas modalidades, um anel é um anel heteroarila bivalente ou multivalente com 5 a 30 membros tendo 1 a 5 heteroátomos independentemente selecionados dentre oxigênio, nitrogênio e enxofre.

[773] Em algumas modalidades, um anel é um anel heteroarila monocíclico com 5 a 6 membros bivalente ou multivalente tendo 1 a 4 heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre. Em algumas modalidades, um anel é um anel heteroarila monocíclico com 5 a 6 membros bivalente ou multivalente tendo 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, enxofre, e oxigênio.

[774] Em algumas modalidades, um anel é um anel heteroarila monocíclico com 5 membros bivalente ou multivalente tendo 1 a 4 heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio ou enxofre. Em algumas modalidades, um anel é um anel heteroarila monocíclico com 6 membros bivalente ou

multivalente tendo 1 a 4 heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre.

[775] Em determinadas modalidades, um anel é um anel heteroarila bicíclico com 8 a 10 membros bivalente ou multivalente tendo 1 a 4 heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre. Em algumas modalidades, um anel é um anel heteroarila fundido com 5,6 membros bivalente ou multivalente tendo 1 a 4 heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre. Em algumas modalidades, um anel é um anel heteroarila fundido com 5,6 membros bivalente ou multivalente tendo 1 a 5 heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre. Em determinadas modalidades, um anel é um anel heteroarila fundido com 6,6 membros bivalente ou multivalente tendo 1 a 4 heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre.

[776] Em algumas modalidades, um anel é um anel heterocíclico com 3 a 30 membros bivalente ou multivalente tendo 1 a 10 heteroátomos independentemente selecionados dentre oxigênio, nitrogênio, enxofre, fósforo e silício. Em algumas modalidades, um anel é um anel heterocíclico saturado ou parcialmente insaturado com 3 a 7 membros bivalente ou multivalente tendo 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre. Em determinadas modalidades, um anel é um anel monocíclico parcialmente insaturado com 5 a 7 membros bivalente ou multivalente tendo 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre. Em

determinadas modalidades, um anel é um anel monocíclico parcialmente insaturado com 5 a 6 membros bivalente ou multivalente tendo 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre. Em determinadas modalidades, um anel é um anel monocíclico parcialmente insaturado com 5 membros bivalente ou multivalente tendo 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre. Em determinadas modalidades, um anel é um anel monocíclico parcialmente insaturado com 6 membros bivalente ou multivalente tendo 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre. Em determinadas modalidades, um anel é um anel monocíclico parcialmente insaturado com 7 membros bivalente ou multivalente tendo 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre. Em algumas modalidades, um anel é um anel heterocíclico com 3 membros bivalente ou multivalente tendo um heteroátomo selecionado dentre nitrogênio, oxigênio ou enxofre. Em algumas modalidades, um anel é um anel heterocíclico com 4 membros bivalente ou multivalente tendo 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre. Em algumas modalidades, um anel é um anel heterocíclico com 5 membros bivalente ou multivalente tendo 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre. Em algumas modalidades, um anel é um anel heterocíclico com 6 membros bivalente ou multivalente tendo 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre. Em algumas modalidades, um anel é um anel heterocíclico com 7 membros bivalente ou multivalente

tendo 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre.

[777] Em algumas modalidades, um anel é um anel heterocíclico bicíclico saturado ou parcialmente insaturado com 7 a 10 membros bivalente ou multivalente tendo 1 a 5 heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre. Em algumas modalidades, um anel é um anel heteroarila bicíclico com 8 a 10 membros bivalente ou multivalente tendo 1 a 5 heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre.

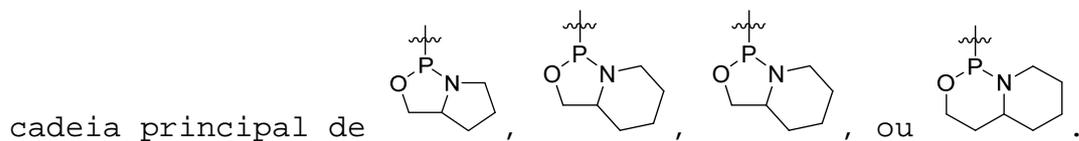
[778] Em algumas modalidades, um anel é um anel heteroarila fundido com 5,6 membros bivalente ou multivalente tendo 1 a 5 heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre. Em determinadas modalidades, um anel é um anel heteroarila fundido com 6,6 membros bivalente ou multivalente tendo 1 a 5 heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre.

[779] Em algumas modalidades, um anel formado por dois ou mais grupos tomados em conjunto, que é tipicamente um anel com 5 a 7 membros saturado monocíclico opcionalmente substituído que não tem heteroátomos adicionais além dos heteroátomos intervenientes, se houver. Em algumas modalidades, um anel formado por dois ou mais grupos tomados em conjunto é um anel com 5 membros saturado monocíclico que não tem heteroátomos adicionais além dos heteroátomos intervenientes, se houver. Em algumas modalidades, um anel formado por dois ou mais grupos tomados em conjunto é um anel com 6 membros saturado monocíclico que não tem heteroátomos adicionais além dos heteroátomos

intervenientes, se houver. Em algumas modalidades, um anel formado por dois ou mais grupos tomados em conjunto é um anel com 7 membros saturado monocíclico que não tem heteroátomos adicionais além dos heteroátomos intervenientes, se houver.

[780] Em algumas modalidades, um anel formado por dois ou mais grupos tomados em conjunto é um anel arila bicíclico, saturado ou parcialmente insaturado com 5 a 30 membros, tendo além dos heteroátomos intervenientes, se houver, 0 a 10 heteroátomos independentemente selecionados dentre oxigênio, nitrogênio, enxofre, fósforo e silício. Em algumas modalidades, um anel formado por dois ou mais grupos tomados em conjunto é um anel arila bicíclico, saturado ou parcialmente insaturado com 5 a 30 membros, tendo além dos heteroátomos intervenientes, se houver, 0 a 10 heteroátomos independentemente selecionados dentre oxigênio, nitrogênio e enxofre. Em algumas modalidades, um anel formado por dois ou mais grupos tomados em conjunto é um anel saturado e bicíclico com 8 a 10 membros que não tem heteroátomos adicionais além dos heteroátomos intervenientes, se houver. Em algumas modalidades, um anel formado por dois ou mais grupos tomados em conjunto é um anel saturado e bicíclico com 8 membros que não tem heteroátomos adicionais além dos heteroátomos intervenientes, se houver. Em algumas modalidades, um anel formado por dois ou mais grupos tomados em conjunto é um anel saturado e bicíclico com 9 membros que não tem heteroátomos adicionais além dos heteroátomos intervenientes, se houver. Em algumas modalidades, um anel formado por dois ou mais grupos tomados em conjunto é um anel saturado e bicíclico com 10 membros que não tem heteroátomos adicionais além dos heteroátomos

intervenientes, se houver. Em algumas modalidades, um anel formado por dois ou mais grupos tomados em conjunto é bicíclico e compreende um anel com 5 membros fundido a um anel com 5 membros. Em algumas modalidades, um anel formado por dois ou mais grupos tomados em conjunto é bicíclico e compreende um anel com 5 membros fundido a um anel com 6 membros. Em algumas modalidades, o anel com 5 membros compreende um ou mais átomos de nitrogênio, fósforo e oxigênio intervenientes como átomos de anel. Em algumas modalidades, um anel formado por dois ou mais grupos tomados em conjunto compreende um sistema de anel que tem a estrutura de



[781] Em algumas modalidades, um anel formado por dois ou mais grupos tomados em conjunto é um anel arila policíclico, saturado ou parcialmente insaturado com 3 a 30 membros tendo, além dos heteroátomos intervenientes, se houver, 0 a 10 heteroátomos independentemente selecionados dentre oxigênio, nitrogênio, enxofre, fósforo e silício. Em algumas modalidades, um anel formado por dois ou mais grupos tomados em conjunto é um anel arila policíclico, saturado ou parcialmente insaturado com 3 a 30 membros, tendo além dos heteroátomos intervenientes, se houver, 0 a 10 heteroátomos independentemente selecionados dentre oxigênio, nitrogênio e enxofre.

[782] Em algumas modalidades, um anel formado por dois ou mais grupos tomados em conjunto é monocíclico, bicíclico ou policíclico e compreende um anel monocíclico com 5 a 10 membros, cujos átomos de anel compreendem um ou mais átomos de

nitrogênio, fósforo e/ou oxigênio intervenientes. Em algumas modalidades, um anel formado por dois ou mais grupos tomados em conjunto é monocíclico, bicíclico ou policíclico e compreende um anel monocíclico com 5 a 9 membros, cujos átomos de anel compreendem um ou mais átomos de nitrogênio, fósforo e/ou oxigênio intervenientes. Em algumas modalidades, um anel formado por dois ou mais grupos tomados em conjunto é monocíclico, bicíclico ou policíclico e compreende um anel monocíclico com 5 a 8 membros, cujos átomos de anel compreendem um ou mais átomos de nitrogênio, fósforo e/ou oxigênio intervenientes. Em algumas modalidades, um anel formado por dois ou mais grupos tomados em conjunto é monocíclico, bicíclico ou policíclico e compreende um anel monocíclico com 5 a 7 membros, cujos átomos de anel compreendem um ou mais átomos de nitrogênio, fósforo e/ou oxigênio intervenientes. Em algumas modalidades, um anel formado por dois ou mais grupos tomados em conjunto é monocíclico, bicíclico ou policíclico e compreende um anel monocíclico com 5 a 6 membros, cujos átomos de anel compreendem um ou mais átomos de nitrogênio, fósforo e/ou oxigênio intervenientes.

[783] Em algumas modalidades, um anel formado por dois ou mais grupos tomados em conjunto é monocíclico, bicíclico ou policíclico e compreende um anel monocíclico com 5 membros, cujos átomos de anel compreendem um ou mais átomos de nitrogênio, fósforo e/ou oxigênio intervenientes. Em algumas modalidades, um anel formado por dois ou mais grupos tomados em conjunto é monocíclico, bicíclico ou policíclico e compreende um anel monocíclico com 6 membros, cujos átomos de anel compreendem um ou mais átomos de nitrogênio, fósforo e/ou oxigênio

intervenientes. Em algumas modalidades, um anel formado por dois ou mais grupos tomados em conjunto é monocíclico, bicíclico ou policíclico e compreende um anel monocíclico com 7 membros, cujos átomos de anel compreendem um ou mais átomos de nitrogênio, fósforo e/ou oxigênio intervenientes. Em algumas modalidades, um anel formado por dois ou mais grupos tomados em conjunto é monocíclico, bicíclico ou policíclico e compreende um anel monocíclico com 8 membros, cujos átomos de anel compreendem um ou mais átomos de nitrogênio, fósforo e/ou oxigênio intervenientes. Em algumas modalidades, um anel formado por dois ou mais grupos tomados em conjunto é monocíclico, bicíclico ou policíclico e compreende um anel monocíclico com 9 membros, cujos átomos de anel compreendem um ou mais átomos de nitrogênio, fósforo e/ou oxigênio intervenientes. Em algumas modalidades, um anel formado por dois ou mais grupos tomados em conjunto é monocíclico, bicíclico ou policíclico e compreende um anel monocíclico com 10 membros, cujos átomos de anel compreendem um ou mais átomos de nitrogênio, fósforo e/ou oxigênio intervenientes.

[784] Em algumas modalidades, um anel formado por dois ou mais grupos tomados em conjunto é monocíclico, bicíclico ou policíclico e compreende um anel com 5 membros, cujos átomos de anel consistem em átomos de carbono e nos átomos de nitrogênio, fósforo e oxigênio intervenientes. Em algumas modalidades, um anel formado por dois ou mais grupos tomados em conjunto é monocíclico, bicíclico ou policíclico e compreende um anel com 6 membros, cujos átomos de anel consistem em átomos de carbono e nos átomos de nitrogênio, fósforo e oxigênio intervenientes. Em

algumas modalidades, um anel formado por dois ou mais grupos tomados em conjunto é monocíclico, bicíclico ou policíclico e compreende um anel com 7 membros, cujos átomos de anel consistem em átomos de carbono e nos átomos de nitrogênio, fósforo e oxigênio intervenientes. Em algumas modalidades, um anel formado por dois ou mais grupos tomados em conjunto é monocíclico, bicíclico ou policíclico e compreende um anel com 8 membros, cujos átomos de anel consistem em átomos de carbono e nos átomos de nitrogênio, fósforo e oxigênio intervenientes. Em algumas modalidades, um anel formado por dois ou mais grupos tomados em conjunto é monocíclico, bicíclico ou policíclico e compreende um anel com 9 membros, cujos átomos de anel consistem em átomos de carbono e nos átomos de nitrogênio, fósforo e oxigênio intervenientes. Em algumas modalidades, um anel formado por dois ou mais grupos tomados em conjunto é monocíclico, bicíclico ou policíclico e compreende um anel com 10 membros, cujos átomos de anel consistem em átomos de carbono e nos átomos de nitrogênio, fósforo e oxigênio intervenientes.

[785] Em algumas modalidades, os anéis descritos no presente documento são não substituídos. Em algumas modalidades, os anéis descritos no presente documento são substituídos. Em algumas modalidades, os substituintes são selecionados dentre aqueles descritos nos compostos exemplificativos fornecidos na presente revelação.

[786] Conforme descrito no presente documento, cada L^P é independentemente uma ligação internucleotídica conforme descrito na presente revelação, por exemplo, uma ligação de fosfato natural, uma ligação de fosforotioato diéster, uma

ligação internucleotídica modificada, uma ligação internucleotídica quirál, um ligação internucleotídica não negativamente carregada, etc., Em algumas modalidades, cada L^P é independentemente uma ligação tendo a estrutura da fórmula I. Em algumas modalidades, um ou mais L^P têm independentemente a estrutura da fórmula I, I-a-1, I-a-2, I-l, I-c, I-d, I-e, I-n-1, I-n-2, I-n-3, I-n-4, II, II-a-1, II-a-2, II-b-1, II-b-2, II-c-1, II-c-2, II-d-1, ou II-d-2, ou uma forma de sal da mesma. Em algumas modalidades, pelo menos um L^P é uma ligação internucleotídica não negativamente carregada. Em algumas modalidades, pelo menos um L^P é uma ligação internucleotídica neutra. Em algumas modalidades, um ou mais L^P têm independentemente a estrutura da fórmula I-n-1, I-n-2, I-n-3, I-n-4, II, II-a-1, II-a-2, II-b-1, II-b-2, II-c-1, II-c-2, II-d-1, ou II-d-2, ou uma forma de sal da mesma.

[787] Em algumas modalidades, L^{3E} é $-L^s-$ ou $-L^s-L^s-$. Em algumas modalidades, L^{3E} é $-L^s-$. Em algumas modalidades, L^{3E} é $-L^s-L^s-$. Em algumas modalidades, L^{3E} é uma ligação covalente. Em algumas modalidades, L^{3E} é um ligante usado na síntese de oligonucleotídeo. Em algumas modalidades, L^{3E} é um ligante usado na síntese de oligonucleotídeo em fase sólida. Vários tipos de ligantes são conhecidos e podem ser utilizados de acordo com a presente revelação. Em algumas modalidades, um ligante é um ligante succinato ($-O-C(O)-CH_2-CH_2-C(O)-$). Em algumas modalidades, um ligante é um ligante oxalila ($-O-C(O)-C(O)-$). Em algumas modalidades, L^{3E} é um ligante succinil-piperidina (SP). Em algumas modalidades, L^{3E} é um ligante succinila. Em algumas modalidades, L^{3E} é um ligante Q.

[788] Em algumas modalidades, R^{3E} é $-R'$, $-L^s-R'$, $-OR'$ ou um suporte sólido. Em algumas modalidades, R^{3E} é $-R'$. Em algumas modalidades, R^{3E} é $-L^s-R'$. Em algumas modalidades, R^{3E} é $-OR'$. Em algumas modalidades, R^{3E} é um suporte para síntese de oligonucleotídeo. Em algumas modalidades, R^{3E} é um suporte sólido. Em algumas modalidades, um suporte sólido é um suporte CPG. Em algumas modalidades, um suporte sólido é um suporte de poliestireno. Em algumas modalidades, R^{3E} é $-H$. Em algumas modalidades, $-L^3-R^{3E}$ é $-H$. Em algumas modalidades, R^{3E} é $-OH$. Em algumas modalidades, $-L^3-R^{3E}$ é $-OH$. Em algumas modalidades, R^{3E} é C_{1-6} alifático opcionalmente substituído. Em algumas modalidades, R^{3E} é C_{1-6} alquila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, R^{3E} é $-OR'$. Em algumas modalidades, R^{3E} é $-OH$. Em algumas modalidades, R^{3E} é $-OR'$, em que R' não é hidrogênio. Em algumas modalidades, R^{3E} é $-OR'$, em que R' é C_{1-6} alquila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, R^{3E} é um cap de extremidade 3' (por exemplo, aqueles usados em tecnologias de RNAi).

[789] Em algumas modalidades, R^{3E} é um suporte sólido. Em algumas modalidades, R^{3E} é um suporte sólido para síntese de oligonucleotídeo. Vários tipos de suporte sólido são conhecidos e podem ser utilizados de acordo com a presente revelação. Em algumas modalidades, um suporte sólido é HCP. Em algumas modalidades, um suporte sólido é CPG.

[790] Em algumas modalidades, R' é $-R$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, ou $-S(O)_2R$, em que R é conforme descrito na presente revelação. Em algumas modalidades, R' é R , em que R é conforme descrito na presente revelação. Em algumas modalidades, R' é

-C(O)R, em que R é conforme descrito na presente revelação. Em algumas modalidades, R' é -C(O)OR, em que R é conforme descrito na presente revelação. Em algumas modalidades, R' é -S(O)₂R, em que R é conforme descrito na presente revelação. Em algumas modalidades, R' é hidrogênio. Em algumas modalidades, R' não é hidrogênio. Em algumas modalidades, R' é R, em que R é C₁₋₂₀ alifático opcionalmente substituído conforme descrito na presente revelação. Em algumas modalidades, R' é R, em que R é C₁₋₂₀ heteroalifático opcionalmente substituído conforme descrito na presente revelação. Em algumas modalidades, R' é R, em que R é C₆₋₂₀ arila opcionalmente substituída conforme descrito na presente revelação. Em algumas modalidades, R' é R, em que R é C₆₋₂₀ arilalifático opcionalmente substituído conforme descrito na presente revelação. Em algumas modalidades, R' é R, em que R é C₆₋₂₀ aril-heteroalifático opcionalmente substituído conforme descrito na presente revelação. Em algumas modalidades, R' é R, em que R é heteroarila com 5 a 20 membros opcionalmente substituída conforme descrito na presente revelação. Em algumas modalidades, R' é R, em que R é heterociclila com 3 a 20 membros opcionalmente substituída conforme descrito na presente revelação. Em algumas modalidades, dois ou mais R' são R, e são opcional e independentemente tomados em conjunto para formar um anel opcionalmente substituído conforme descrito na presente revelação.

[791] Em algumas modalidades, cada R é independentemente -H, ou um grupo opcionalmente substituído selecionado dentre C₁₋₃₀ alifático, C₁₋₃₀ heteroalifático tendo 1 a 10 heteroátomos independentemente selecionados dentre

oxigênio, nitrogênio, enxofre, fósforo e silício, C₆₋₃₀ arila, C₆₋₃₀ arilalifático, C₆₋₃₀ aril-heteroalifático tendo 1 a 10 heteroátomos independentemente selecionados dentre oxigênio, nitrogênio, enxofre, fósforo e silício, heteroarila com 5 a 30 membros tendo 1 a 10 heteroátomos independentemente selecionados dentre oxigênio, nitrogênio, enxofre, fósforo e silício, e heterociclila com 3 a 30 membros tendo 1 a 10 heteroátomos independentemente selecionados dentre oxigênio, nitrogênio, enxofre, fósforo e silício, ou

dois grupos R são opcional e independentemente tomados em conjunto para formar uma ligação covalente, ou:

dois ou mais grupos R no mesmo átomo são opcional e independentemente tomados em conjunto com o átomo para formar um anel monocíclico, bicíclico ou policíclico com 3 a 30 membros opcionalmente substituído tendo, além do átomo, 0 a 10 heteroátomos independentemente selecionados dentre oxigênio, nitrogênio, enxofre, fósforo e silício; ou

dois ou mais grupos R em dois ou mais átomos são opcional e independentemente tomados em conjunto com seus átomos intervenientes para formar um anel monocíclico, bicíclico ou policíclico com 3 a 30 membros opcionalmente substituído tendo, além dos átomos intervenientes, 0 a 10 heteroátomos independentemente selecionados dentre oxigênio, nitrogênio, enxofre, fósforo e silício.

[792] Em algumas modalidades, cada R é independentemente -H, ou um grupo opcionalmente substituído selecionado dentre C₁₋₃₀ alifático, C₁₋₃₀ heteroalifático tendo 1 a 10 heteroátomos independentemente selecionados dentre

oxigênio, nitrogênio, enxofre, fósforo e silício, C₆₋₃₀ arila, C₆₋₃₀ arilalifático, C₆₋₃₀ aril-heteroalifático tendo 1 a 10 heteroátomos independentemente selecionados dentre oxigênio, nitrogênio, enxofre, fósforo e silício, heteroarila com 5 a 30 membros tendo 1 a 10 heteroátomos independentemente selecionados dentre oxigênio, nitrogênio, enxofre, fósforo e silício, e heterociclila com 3 a 30 membros tendo 1 a 10 heteroátomos independentemente selecionados dentre oxigênio, nitrogênio, enxofre, fósforo e silício, ou

dois grupos R são opcional e independentemente tomados em conjunto para formar uma ligação covalente, ou:

dois ou mais grupos R no mesmo átomo são opcional e independentemente tomados em conjunto com o átomo para formar um anel monocíclico, bicíclico ou policíclico com 3 a 30 membros opcionalmente substituído tendo, além do átomo, 0 a 10 heteroátomos independentemente selecionados dentre oxigênio, nitrogênio, enxofre, fósforo e silício.

dois ou mais grupos R em dois ou mais átomos são opcional e independentemente tomados em conjunto com seus átomos intervenientes para formar um anel monocíclico, bicíclico ou policíclico com 3 a 30 membros opcionalmente substituído tendo, além dos átomos intervenientes, 0 a 10 heteroátomos independentemente selecionados dentre oxigênio, nitrogênio, enxofre, fósforo e silício.

[793] Em algumas modalidades, cada R é independentemente -H, ou um grupo opcionalmente substituído selecionado dentre C₁₋₂₀ alifático, C₁₋₂₀ heteroalifático tendo 1 a 10 heteroátomos independentemente selecionados dentre

oxigênio, nitrogênio, enxofre, fósforo e silício, C₆₋₂₀ arila, C₆₋₂₀ arilalifático, C₆₋₂₀ aril-heteroalifático tendo 1 a 10 heteroátomos independentemente selecionados dentre oxigênio, nitrogênio, enxofre, fósforo e silício, heteroarila com 5 a 20 membros tendo 1 a 10 heteroátomos independentemente selecionados dentre oxigênio, nitrogênio, enxofre, fósforo e silício, e heterociclila com 3 a 20 membros tendo 1 a 10 heteroátomos independentemente selecionados dentre oxigênio, nitrogênio, enxofre, fósforo e silício, ou

dois grupos R são opcional e independentemente tomados em conjunto para formar uma ligação covalente, ou:

dois ou mais grupos R no mesmo átomo são opcional e independentemente tomados em conjunto com o átomo para formar um anel monocíclico, bicíclico ou policíclico com 3 a 20 membros opcionalmente substituído tendo, além do átomo, 0 a 10 heteroátomos independentemente selecionados dentre oxigênio, nitrogênio, enxofre, fósforo e silício.

dois ou mais grupos R em dois ou mais átomos são opcional e independentemente tomados em conjunto com seus átomos intervenientes para formar um anel monocíclico, bicíclico ou policíclico com 3 a 20 membros opcionalmente substituído tendo, além dos átomos intervenientes, 0 a 10 heteroátomos independentemente selecionados dentre oxigênio, nitrogênio, enxofre, fósforo e silício.

[794] Em algumas modalidades, cada R é independentemente -H, ou um grupo opcionalmente substituído selecionado dentre C₁₋₃₀ alifático, C₁₋₃₀ heteroalifático tendo 1 a 10 heteroátomos independentemente selecionados dentre

oxigênio, nitrogênio, enxofre, fósforo e silício, C₆₋₃₀ arila, C₆₋₃₀ arilalifático, C₆₋₃₀ aril-heteroalifático tendo 1 a 10 heteroátomos independentemente selecionados dentre oxigênio, nitrogênio, enxofre, fósforo e silício, heteroarila com 5 a 30 membros tendo 1 a 10 heteroátomos independentemente selecionados dentre oxigênio, nitrogênio, enxofre, fósforo e silício, e heterociclila com 3 a 30 membros tendo 1 a 10 heteroátomos independentemente selecionados dentre oxigênio, nitrogênio, enxofre, fósforo e silício.

[795] Em algumas modalidades, cada R é independentemente -H, ou um grupo opcionalmente substituído selecionado dentre C₁₋₂₀ alifático, C₁₋₂₀ heteroalifático tendo 1 a 10 heteroátomos independentemente selecionados dentre oxigênio, nitrogênio, enxofre, fósforo e silício, C₆₋₂₀ arila, C₆₋₂₀ arilalifático, C₆₋₂₀ aril-heteroalifático tendo 1 a 10 heteroátomos independentemente selecionados dentre oxigênio, nitrogênio, enxofre, fósforo e silício, heteroarila com 5 a 20 membros tendo 1 a 10 heteroátomos independentemente selecionados dentre oxigênio, nitrogênio, enxofre, fósforo e silício, e heterociclila com 3 a 20 membros tendo 1 a 10 heteroátomos independentemente selecionados dentre oxigênio, nitrogênio, enxofre, fósforo e silício.

[796] Em algumas modalidades, R é hidrogênio. Em algumas modalidades, R não é hidrogênio. Em algumas modalidades, R é um grupo opcionalmente substituído selecionado dentre C₁₋₃₀ alifático, C₁₋₃₀ heteroalifático tendo 1 a 10 heteroátomos independentemente selecionados dentre oxigênio, nitrogênio, enxofre, fósforo e silício, C₆₋₃₀ arila, um anel heteroarila com

5 a 30 membros tendo 1 a 10 heteroátomos independentemente selecionados dentre oxigênio, nitrogênio, enxofre, fósforo e silício, e um anel heterocíclico com 3 a 30 membros tendo 1 a 10 heteroátomos independentemente selecionados dentre oxigênio, nitrogênio, enxofre, fósforo e silício.

[797] Em algumas modalidades, R é hidrogênio ou um grupo opcionalmente substituído selecionado dentre C₁₋₂₀ alifático, fenila, um anel carbocíclico saturado ou parcialmente insaturado com 3 a 7 membros, um anel arila bicíclico saturado, ou parcialmente insaturado com 8 a 10 membros, um anel heteroarila monocíclico com 5 a 6 membros tendo 1 a 4 heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre, um anel heterocíclico saturado ou parcialmente insaturado com 4 a 7 membros tendo 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre, um anel heterocíclico bicíclico saturado ou parcialmente insaturado com 7 a 10 membros tendo 1 a 5 heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre, ou um anel heteroarila bicíclico com 8 a 10 membros tendo 1 a 5 heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre.

[798] Em algumas modalidades, R é C₁₋₃₀ alifático opcionalmente substituído. Em algumas modalidades, R é C₁₋₂₀ alifático opcionalmente substituído. Em algumas modalidades, R é C₁₋₁₅ alifático opcionalmente substituído. Em algumas modalidades, R é C₁₋₁₀ alifático opcionalmente substituído. Em algumas modalidades, R é C₁₋₆ alifático opcionalmente substituído. Em algumas modalidades, R é C₁₋₆ alquila opcionalmente substituída.

Em algumas modalidades, R é hexila, pentila, butila, propila, etila ou metila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, R é hexila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, R é pentila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, R é butila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, R é propila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, R é etila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, R é metila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, R é hexila. Em algumas modalidades, R é pentila. Em algumas modalidades, R é butila. Em algumas modalidades, R é propila. Em algumas modalidades, R é etila. Em algumas modalidades, R é metila. Em algumas modalidades, R é isopropila. Em algumas modalidades, R é n-propila. Em algumas modalidades, R é terc-butila. Em algumas modalidades, R é sec-butila. Em algumas modalidades, R é n-butila. Em algumas modalidades, R é $-(\text{CH}_2)_2\text{CN}$.

[799] Em algumas modalidades, R é C_{3-30} cicloalifático opcionalmente substituído. Em algumas modalidades, R é C_{3-20} cicloalifático opcionalmente substituído. Em algumas modalidades, R é C_{3-10} cicloalifático opcionalmente substituído. Em algumas modalidades, R é ciclo-hexila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, R é ciclo-hexila. Em algumas modalidades, R é ciclopentila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, R é ciclopentila. Em algumas modalidades, R é ciclobutila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, R é ciclobutila. Em algumas modalidades, R é ciclopropila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, R é ciclopropila.

modalidades, R é ou compreende uma estrutura monocíclica. Em algumas modalidades, R é ou compreende uma estrutura bicíclica. Em algumas modalidades, R é ou compreende uma estrutura policíclica.

[802] Em algumas modalidades, R é C₁₋₃₀ heteroalifático opcionalmente substituído tendo 1 a 10 heteroátomos independentemente selecionados dentre oxigênio, nitrogênio, enxofre, fósforo e silício. Em algumas modalidades, R é C₁₋₂₀ heteroalifático opcionalmente substituído tendo 1 a 10 heteroátomos. Em algumas modalidades, R é C₁₋₂₀ heteroalifático opcionalmente substituído tendo 1 a 10 heteroátomos independentemente selecionados dentre oxigênio, nitrogênio, enxofre, fósforo ou silício, incluindo opcionalmente uma ou mais formas oxidadas de nitrogênio, enxofre, fósforo ou selênio. Em algumas modalidades, R é C₁₋₃₀ heteroalifático opcionalmente substituído que compreende 1 a 10 grupos independentemente selecionados dentre $\text{---}\overset{|}{\text{N}}\text{---}$, $\text{---}\text{N}=\text{}$, $\equiv\text{N}$, $\text{---}\text{S}\text{---}$, $\text{---}\text{S}(\text{O})\text{---}$, $\text{---}\text{S}(\text{O})_2\text{---}$, $\text{---}\text{O}\text{---}$, $=\text{O}$, $\text{---}\overset{|}{\text{P}}\text{---}$, $\text{---}\overset{|}{\parallel}{\text{P}}\text{---}$, e $\text{---}\overset{|}{\text{Si}}\text{---}$.

[803] Em algumas modalidades, R é C₆₋₃₀ arila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, R é fenila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, R é fenila. Em algumas modalidades, R é fenila substituída.

[804] Em algumas modalidades, R é um anel arila bicíclico saturado ou parcialmente insaturado com 8 a 10 membros opcionalmente substituído. Em algumas modalidades, R é um anel saturado bicíclico com 8 a 10 membros opcionalmente substituído.

Em algumas modalidades, R é um anel bicíclico parcialmente insaturado com 8 a 10 membros opcionalmente substituído. Em algumas modalidades, R é um anel arila bicíclico com 8 a 10 membros opcionalmente substituído. Em algumas modalidades, R é naftila opcionalmente substituída.

[805] Em algumas modalidades, R é anel heteroarila com 5 a 30 membros opcionalmente substituído tendo 1 a 10 heteroátomos independentemente selecionados dentre oxigênio, nitrogênio, enxofre, fósforo e silício. Em algumas modalidades, R é anel heteroarila com 5 a 30 membros opcionalmente substituído tendo 1 a 10 heteroátomos independentemente selecionados dentre oxigênio, nitrogênio e enxofre. Em algumas modalidades, R é anel heteroarila com 5 a 30 membros opcionalmente substituído tendo 1 a 5 heteroátomos independentemente selecionados dentre oxigênio, nitrogênio, enxofre, fósforo e silício. Em algumas modalidades, R é anel heteroarila com 5 a 30 membros opcionalmente substituído tendo 1 a 5 heteroátomos independentemente selecionados dentre oxigênio, nitrogênio e enxofre.

[806] Em algumas modalidades, R é um anel heteroarila monocíclico com 5 a 6 membros opcionalmente substituído tendo 1 a 4 heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre. Em algumas modalidades, R é um anel heteroarila monocíclico com 5 a 6 membros substituído tendo 1 a 4 heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre. Em algumas modalidades, R é um anel heteroarila monocíclico com 5 a 6 membros não substituído tendo 1 a 4 heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre. Em algumas

modalidades, R é um anel heteroarila monocíclico com 5 a 6 membros opcionalmente substituído tendo 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, enxofre, e oxigênio. Em algumas modalidades, R é um anel heteroarila monocíclico com 5 a 6 membros substituído tendo 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre. Em algumas modalidades, R é um anel heteroarila monocíclico com 5 a 6 membros não substituído tendo 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, enxofre, e oxigênio.

[807] Em algumas modalidades, R é um anel heteroarila monocíclico com 5 membros opcionalmente substituído tendo 1 a 4 heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio ou enxofre. Em algumas modalidades, R é um anel heteroarila monocíclico com 6 membros opcionalmente substituído tendo 1 a 4 heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre.

[808] Em algumas modalidades, R é um anel heteroarila monocíclico com 5 membros opcionalmente substituído tendo um heteroátomo selecionado dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre. Em algumas modalidades, R é selecionado dentre pirrolila, furanila ou tienila opcionalmente substituída.

[809] Em algumas modalidades, R é um anel heteroarila com 5 membros opcionalmente substituído tendo dois heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre. Em determinadas modalidades, R é um anel heteroarila com 5 membros opcionalmente substituído tendo um átomo de nitrogênio, e um heteroátomo adicional selecionado

dentre enxofre ou oxigênio. Os grupos R exemplificativos incluem, porém sem limitação pirazolila, imidazolila, tiazolila, isotiazolila, oxazolila ou isoxazolila opcionalmente substituída.

[810] Em algumas modalidades, R é um anel heteroarila com 5 membros opcionalmente substituído tendo três heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre. Os grupos R exemplificativos incluem, porém sem limitação triazolila, oxadiazolila ou tiadiazolila opcionalmente substituída.

[811] Em algumas modalidades, R é um anel heteroarila com 5 membros opcionalmente substituído tendo quatro heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre. Os grupos R exemplificativos incluem, porém sem limitação tetrazolila, oxatriazolila e tiatriazolila opcionalmente substituída.

[812] Em algumas modalidades, R é um anel heteroarila com 6 membros opcionalmente substituído tendo 1 a 4 átomos de nitrogênio. Em algumas modalidades, R é um anel heteroarila com 6 membros opcionalmente substituído tendo 1 a 3 átomos de nitrogênio. Em outras modalidades, R é um anel heteroarila com 6 membros opcionalmente substituído tendo 1 a 2 átomos de nitrogênio. Em algumas modalidades, R é um anel heteroarila com 6 membros opcionalmente substituído tendo quatro átomos de nitrogênio. Em algumas modalidades, R é um anel heteroarila com 6 membros opcionalmente substituído tendo três átomos de nitrogênio. Em algumas modalidades, R é um anel heteroarila com 6 membros opcionalmente substituído tendo dois

átomos de nitrogênio. Em determinadas modalidades, R é um anel heteroarila com 6 membros opcionalmente substituído tendo um átomo de nitrogênio. Os grupos R exemplificativos incluem, porém sem limitação, piridinila, pirimidinila, pirazinila, piridazinila, triazinila ou tetrazinila opcionalmente substituída.

[813] Em determinadas modalidades, R é um anel heteroarila bicíclico cp, 8 a 10 membros opcionalmente substituído tendo 1 a 4 heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre. Em algumas modalidades, R é um anel heteroarila fundido com 5,6 membros opcionalmente substituído tendo 1 a 4 heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre. Em outras modalidades, R é um anel heteroarila fundido com 5,6 membros opcionalmente substituído tendo 1 a 2 heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre. Em determinadas modalidades, R é um anel heteroarila fundido com 5,6 membros opcionalmente substituído tendo 1 heteroátomo independentemente selecionado dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre. Em algumas modalidades, R é uma indolila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, R é uma azabicyclo[3.2.1]octanila opcionalmente substituída. Em determinadas modalidades, R é um anel heteroarila fundido com 5,6 membros opcionalmente substituído tendo 2 heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre. Em algumas modalidades, R é uma azaindolila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, R é uma benzimidazolila opcionalmente substituída. Em algumas

modalidades, R é uma benzotiazolila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, R é uma benzoxazolila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, R é uma indazolila opcionalmente substituída. Em determinadas modalidades, R é um anel heteroarila fundido com 5,6 membros opcionalmente substituído tendo 3 heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre.

[814] Em algumas modalidades, R é um anel heteroarila fundido com 5,6 membros opcionalmente substituído tendo 1 a 5 heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre. Em algumas modalidades, R é um anel heteroarila fundido com 5,6 membros opcionalmente substituído tendo 1 a 4 heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre. Em algumas modalidades, R é um anel heteroarila fundido com 5,6 membros opcionalmente substituído tendo 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre. Em algumas modalidades, R é um anel heteroarila fundido com 5,6 membros opcionalmente substituído tendo dois heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre. Em algumas modalidades, R é um anel heteroarila fundido com 5,6 membros opcionalmente substituído tendo três heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre. Em algumas modalidades, R é um anel heteroarila fundido com 5,6 membros opcionalmente substituído tendo quatro heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre. Em algumas modalidades, R é um anel heteroarila fundido com 5,6 membros opcionalmente substituído

tendo cinco heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre.

[815] Em determinadas modalidades, R é um anel heteroarila fundido com 5,6 membros opcionalmente substituído tendo um heteroátomo independentemente selecionado dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre. Em algumas modalidades, R é indolila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, R é benzofuranila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, R é benzo[b]tienila opcionalmente substituída. Em determinadas modalidades, R é um anel heteroarila fundido com 5,6 membros opcionalmente substituído tendo dois heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre. Em algumas modalidades, R é azaindolila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, R é benzimidazolila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, R é benzotiazolila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, R é benzoxazolila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, R é uma indazolila opcionalmente substituída. Em determinadas modalidades, R é um anel heteroarila fundido com 5,6 membros opcionalmente substituído tendo três heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre. Em algumas modalidades, R é oxazolopidinila, tiazolopiridinila ou imidazopiridinila opcionalmente substituída. Em determinadas modalidades, R é um anel heteroarila fundido com 5,6 membros opcionalmente substituído tendo quatro heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre. Em algumas modalidades, R é purinila, oxazolopirimidinila, tiazolopirimidinila, oxazolopirazinila,

tiazolopirazinila, imidazopirazinila, oxazolopiridazinila, tiazolopiridazinila ou imidazopiridazinila opcionalmente substituída. Em determinadas modalidades, R é um anel heteroarila fundido com 5,6 membros opcionalmente substituído tendo cinco heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre.

[816] Em algumas modalidades, R é 1,4-dihidropirrolo[3,2-b]pirrolila, 4H-furo[3,2-b]pirrolila, 4H-tieno[3,2-b]pirrolila, furo[3,2-b]furanila, tieno[3,2-b]furanila, tieno[3,2-b]tienila, 1H-pirrolo[1,2-a]imidazolila, pirrolo[2,1-b]oxazolila ou pirrolo[2,1-b]tiazolila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, R é dihidropirroloimidazolila, 1H-furoimidazolila, 1H-tienoimidazolila, furooxazolila, furoisoxazolila, 4H-pirrolooxazolila, 4H-pirroloisoxazolila, tieno-oxazolila, tienoisoxazolila, 4H-pirrolotiazolila, furotiazolila, tienotiazolila, 1H-imidazoimidazolila, imidazooxazolila ou imidazo[5,1-b]tiazolila opcionalmente substituída.

[817] Em determinadas modalidades, R é um anel heteroarila fundido com 6,6 membros opcionalmente substituído tendo 1 a 4 heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre. Em algumas modalidades, R é um anel heteroarila fundido com 6,6 membros opcionalmente substituído tendo 1 a 2 heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre. Em outras modalidades, R é um anel heteroarila fundido com 6,6 membros opcionalmente substituído tendo 1 heteroátomo independentemente selecionado dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre. Em algumas

modalidades, R é uma quinolinila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, R é uma isoquinolinila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, R é um anel heteroarila fundido com 6,6 membros opcionalmente substituído tendo 2 heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre. Em algumas modalidades, R é quinazolina opcionalmente substituído ou uma quinoxalina.

[818] Em algumas modalidades, R é anel heterocíclico com 3 a 30 membros tendo 1 a 10 heteroátomos independentemente selecionados dentre oxigênio, nitrogênio, enxofre, fósforo e silício. Em algumas modalidades, R é anel heterocíclico com 3 a 30 membros tendo 1 a 10 heteroátomos independentemente selecionados dentre oxigênio, nitrogênio e enxofre. Em algumas modalidades, R é anel heterocíclico com 3 a 30 membros tendo 1 a 5 heteroátomos independentemente selecionados dentre oxigênio, nitrogênio, enxofre, fósforo e silício. Em algumas modalidades, R é anel heterocíclico com 3 a 30 membros tendo 1 a 5 heteroátomos independentemente selecionados dentre oxigênio, nitrogênio e enxofre.

[819] Em algumas modalidades, R é um anel heterocíclico saturado ou parcialmente insaturado com 3 a 7 membros opcionalmente substituído tendo 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre. Em algumas modalidades, R é um anel heterocíclico saturado ou parcialmente insaturado com 3 a 7 membros substituído tendo 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre. Em algumas modalidades, R é um anel heterocíclico saturado ou parcialmente insaturado com 3 a 7

membros não substituído tendo 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre. Em determinadas modalidades, R é um anel monocíclico parcialmente insaturado com 5 a 7 membros opcionalmente substituído tendo 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre. Em determinadas modalidades, R é um anel monocíclico parcialmente insaturado com 5 a 6 membros opcionalmente substituído tendo 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre. Em determinadas modalidades, R é um anel monocíclico parcialmente insaturado com 5 membros opcionalmente substituído tendo 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre. Em determinadas modalidades, R é um anel monocíclico parcialmente insaturado com 6 membros opcionalmente substituído tendo 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre. Em determinadas modalidades, R é um anel monocíclico parcialmente insaturado com 7 membros opcionalmente substituído tendo 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre. Em algumas modalidades, R é anel heterocíclico com 3 membros opcionalmente substituído tendo um heteroátomo selecionado dentre nitrogênio, oxigênio ou enxofre. Em algumas modalidades, R é anel heterocíclico com 4 membros opcionalmente substituído tendo 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre. Em algumas modalidades, R é anel heterocíclico com 5 membros opcionalmente substituído tendo 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio,

oxigênio e enxofre. Em algumas modalidades, R é anel heterocíclico com 6 membros opcionalmente substituído tendo 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre. Em algumas modalidades, R é anel heterocíclico com 7 membros opcionalmente substituído tendo 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre.

[820] Em algumas modalidades, R é um anel heterocíclico saturado ou parcialmente insaturado com 3 membros opcionalmente substituído tendo 1 a 2 heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre. Em algumas modalidades, R é um anel heterocíclico saturado ou parcialmente insaturado com 4 membros opcionalmente substituído tendo 1 a 2 heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre. Em algumas modalidades, R é um anel heterocíclico saturado ou parcialmente insaturado com 5 membros opcionalmente substituído tendo 1 a 2 heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre. Em algumas modalidades, R é um anel heterocíclico saturado ou parcialmente insaturado com 6 membros opcionalmente substituído tendo 1 a 2 heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre. Em algumas modalidades, R é um anel heterocíclico saturado ou parcialmente insaturado com 7 membros opcionalmente substituído tendo 1 a 2 heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre.

[821] Em algumas modalidades, R é um anel heterocíclico saturado ou parcialmente insaturado com 4 membros

opcionalmente substituído tendo 1 a 2 heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre. Em algumas modalidades, R é um anel heterocíclico parcialmente insaturado com 4 membros opcionalmente substituído tendo 2 heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre. Em algumas modalidades, R é um anel heterocíclico parcialmente insaturado com 4 membros opcionalmente substituído que não tem mais que 1 heteroátomo. Em algumas modalidades, R é um anel heterocíclico parcialmente insaturado com 4 membros opcionalmente substituído tendo não mais que 1 heteroátomo, em que o heteroátomo é nitrogênio. Em algumas modalidades, R é um anel heterocíclico parcialmente insaturado com 4 membros opcionalmente substituído tendo não mais que 1 heteroátomo, em que o heteroátomo é oxigênio. Em algumas modalidades, R é um anel heterocíclico parcialmente insaturado com 4 membros opcionalmente substituído tendo não mais que 1 heteroátomo, em que o heteroátomo é enxofre. Em algumas modalidades, R é um anel heterocíclico parcialmente insaturado com 4 membros opcionalmente substituído tendo 2 átomos de oxigênio. Em algumas modalidades, R é um anel heterocíclico parcialmente insaturado com 4 membros opcionalmente substituído tendo 2 átomos de nitrogênio. Em algumas modalidades, R é um anel heterocíclico saturado ou parcialmente insaturado com 4 membros opcionalmente substituído tendo 1 a 2 heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre. Em algumas modalidades, R é um anel heterocíclico parcialmente insaturado com 4 membros opcionalmente substituído tendo 2 heteroátomos independentemente selecionados dentre

nitrogênio, oxigênio e enxofre. Em algumas modalidades, R é um anel heterocíclico parcialmente insaturado com 4 membros opcionalmente substituído que não tem mais que 1 heteroátomo. Em algumas modalidades, R é um anel heterocíclico parcialmente insaturado com 4 membros opcionalmente substituído tendo não mais que 1 heteroátomo, em que o heteroátomo é nitrogênio. Em algumas modalidades, R é um anel heterocíclico parcialmente insaturado com 4 membros opcionalmente substituído tendo não mais que 1 heteroátomo, em que o heteroátomo é oxigênio. Em algumas modalidades, R é um anel heterocíclico parcialmente insaturado com 4 membros opcionalmente substituído tendo não mais que 1 heteroátomo, em que o heteroátomo é enxofre. Em algumas modalidades, R é um anel heterocíclico parcialmente insaturado com 4 membros opcionalmente substituído tendo 2 átomos de oxigênio. Em algumas modalidades, R é um anel heterocíclico parcialmente insaturado com 4 membros opcionalmente substituído tendo 2 átomos de nitrogênio.

[822] Em algumas modalidades, R é um anel heterocíclico saturado ou parcialmente insaturado com 5 membros opcionalmente substituído tendo 1 a 2 heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre. Em algumas modalidades, R é um anel heterocíclico parcialmente insaturado com 5 membros opcionalmente substituído tendo 2 heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre. Em algumas modalidades, R é um anel heterocíclico parcialmente insaturado com 5 membros opcionalmente substituído que não tem mais que 1 heteroátomo. Em algumas modalidades, R é um anel heterocíclico parcialmente

insaturado com 5 membros opcionalmente substituído tendo não mais que 1 heteroátomo, em que o heteroátomo é nitrogênio. Em algumas modalidades, R é um anel heterocíclico parcialmente insaturado com 5 membros opcionalmente substituído tendo não mais que 1 heteroátomo, em que o heteroátomo é oxigênio. Em algumas modalidades, R é um anel heterocíclico parcialmente insaturado com 5 membros opcionalmente substituído tendo não mais que 1 heteroátomo, em que o heteroátomo é enxofre. Em algumas modalidades, R é um anel heterocíclico parcialmente insaturado com 5 membros opcionalmente substituído tendo 2 átomos de oxigênio. Em algumas modalidades, R é um anel heterocíclico parcialmente insaturado com 5 membros opcionalmente substituído tendo 2 átomos de nitrogênio.

[823] Em algumas modalidades, R é um anel heterocíclico saturado ou parcialmente insaturado com 6 membros opcionalmente substituído tendo 1 a 2 heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre. Em algumas modalidades, R é um anel heterocíclico parcialmente insaturado com 6 membros opcionalmente substituído tendo 2 heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre. Em algumas modalidades, R é um anel heterocíclico parcialmente insaturado com 6 membros opcionalmente substituído que não tem mais que 1 heteroátomo. Em algumas modalidades, R é um anel heterocíclico parcialmente insaturado com 6 membros opcionalmente substituído tendo não mais que 1 heteroátomo, em que o heteroátomo é nitrogênio. Em algumas modalidades, R é um anel heterocíclico parcialmente insaturado com 6 membros opcionalmente substituído tendo não mais que 1

heteroátomo, em que o heteroátomo é oxigênio. Em algumas modalidades, R é um anel heterocíclico parcialmente insaturado com 6 membros opcionalmente substituído tendo não mais que 1 heteroátomo, em que o heteroátomo é enxofre. Em algumas modalidades, R é um anel heterocíclico parcialmente insaturado com 6 membros opcionalmente substituído tendo 2 átomos de oxigênio. Em algumas modalidades, R é um anel heterocíclico parcialmente insaturado com 6 membros opcionalmente substituído tendo 2 átomos de nitrogênio.

[824] Em determinadas modalidades, R é um anel heterocíclico saturado ou parcialmente insaturado com 3 a 7 membros tendo 1 a 2 heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre. Em determinadas modalidades, R é oxiranila, oxetanila, tetra-hidrofuranila, tetra-hidropiranila, oxepaneila, aziridineila, azetidineila, pirrolidinila, piperidinila, azepanila, tiiranila, tietanila, tetra-hidrotiofenila, tetra-hidrotiopiranila, tiepanila, dioxolanila, oxatiolanila, oxazolidinila, imidazolidinila, tiazolidinila, ditiolanila, dioxanila, morfolinila, oxatianila, piperazinila, tiomorfolinila, ditianila, dioxepanila, oxazepanila, oxatiepanila, ditiepanila, diazepanila, dihidrofuranonila, tetra-hidropiranonila, oxepanonila, pirolidinonila, piperidinonila, azepanonila, dihidrotiofenonila, tetra-hidrotiopiranonila, tiepanonila, oxazelidionila, oxazinanonila, oxazepanonila, dioxolanonila, dioxanonila, dioxepanonila, oxatiolinonila, oxatianonila, oxatiepanonila, tiazolidinonila, tiazinanonila, tiazeapanonila, imidazolidinonila, tetra-hidropirimidinonila, diazeapanonila,

imidazolidinadionila, oxazelidionadionila, tiazolidinadionila, dioxolanodionil, oxatiolanodionila, piperazinadionila, morfolinadionila, tiomorfolinadionila, tetra-hidropiranila, tetra-hidrofuranila, morfolinila, tiomorfolinila, piperidinila, piperazinila, pirrolidinila, tetra-hidrotiofenila ou tetra-hidrotiopiranila opcionalmente substituída.

[825] Em determinadas modalidades, R é um anel monocíclico parcialmente insaturado com 5 a 6 membros opcionalmente substituído tendo 1 a 2 heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre. Em determinadas modalidades, R é um grupo tetra-hidropiridinila, di-hidrotiazolila, di-hidro-oxazolila ou oxazolinila opcionalmente substituído.

[826] Em algumas modalidades, R é um anel heterocíclico bicíclico saturado ou parcialmente insaturado com 7 a 10 membros opcionalmente substituído tendo 1 a 5 heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre. Em algumas modalidades, R é indolinila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, R é isoindolinila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, R é 1, 2, 3, 4-tetra-hidroquinolinila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, R é 1, 2, 3, 4-tetra-hidroisoquinolinila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, R é uma azabicyclo[3.2.1]octanila opcionalmente substituída.

[827] Em algumas modalidades, R é um anel heteroarila bicíclico cp, 8 a 10 membros opcionalmente substituído tendo 1 a 5 heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre.

[828] Em algumas modalidades, R é um anel heteroarila fundido com 5,6 membros opcionalmente substituído tendo 1 a 5 heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre. Em algumas modalidades, R é um anel heteroarila fundido com 5,6 membros opcionalmente substituído tendo 1 a 4 heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre. Em algumas modalidades, R é um anel heteroarila fundido com 5,6 membros opcionalmente substituído tendo 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre. Em algumas modalidades, R é um anel heteroarila fundido com 5,6 membros opcionalmente substituído tendo dois heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre. Em algumas modalidades, R é 1,4-di-hidropirrolo[3,2-b]pirrolila, 4H-furo[3,2-b]pirrolila, 4H-tieno[3,2-b]pirrolila, furo[3,2-b]furanila, tieno[3,2-b]furanila, tieno[3,2-b]tienila, 1H-pirrolo[1,2-a]imidazolila, pirrolo[2,1-b]oxazolila ou pirrolo[2,1-b]tiazolila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, R é um anel heteroarila fundido com 5,6 membros opcionalmente substituído tendo três heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre. Em algumas modalidades, R é di-hidropirroloimidazolila, 1H-furoimidazolila, 1H-tienoimidazolila, furooxazolila, furoisoxazolila, 4H-pirrolóoxazolila, 4H-pirrolóisoxazolila, tieno-oxazolila, tienoisoxazolila, 4H-pirrolotiazolila, furotiazolila, tienotiazolila, 1H-imidazoimidazolila, imidazooxazolila ou imidazo[5,1-b]tiazolila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, R é um anel heteroarila

fundido com 5,6 membros opcionalmente substituído tendo quatro heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre. Em algumas modalidades, R é um anel heteroarila fundido com 5,6 membros opcionalmente substituído tendo cinco heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre.

[829] Em algumas modalidades, R é um anel heteroarila fundido com 5,6 membros opcionalmente substituído tendo 1 a 5 heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre. Em outras modalidades, R é um anel heteroarila fundido com 5,6 membros opcionalmente substituído tendo 1 a 2 heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre. Em determinadas modalidades, R é um anel heteroarila fundido com 5,6 membros opcionalmente substituído tendo um heteroátomo independentemente selecionado dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre. Em algumas modalidades, R é indolila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, R é benzofuranila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, R é benzo[b]tienila opcionalmente substituída. Em determinadas modalidades, R é um anel heteroarila fundido com 5,6 membros opcionalmente substituído tendo dois heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre. Em algumas modalidades, R é azaindolila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, R é benzimidazolila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, R é benzotiazolila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, R é benzoxazolila opcionalmente substituída. Em

algumas modalidades, R é uma indazolila opcionalmente substituída. Em determinadas modalidades, R é um anel heteroarila fundido com 5,6 membros opcionalmente substituído tendo três heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre. Em algumas modalidades, R é oxazolopidinila, tiazolopiridinila ou imidazopiridinila opcionalmente substituída. Em determinadas modalidades, R é um anel heteroarila fundido com 5,6 membros opcionalmente substituído tendo quatro heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre. Em algumas modalidades, R é purinila, oxazolopirimidinila, tiazolopirimidinila, oxazolopirazinila, tiazolopirazinila, imidazopirazinila, oxazolopiridazinila, tiazolopiridazinila ou imidazopiridazinila opcionalmente substituída. Em determinadas modalidades, R é um anel heteroarila fundido com 5,6 membros opcionalmente substituído tendo cinco heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre.

[830] Em determinadas modalidades, R é um anel heteroarila fundido com 6,6 membros opcionalmente substituído tendo 1 a 5 heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre. Em algumas modalidades, R é um anel heteroarila fundido com 6,6 membros opcionalmente substituído tendo 1 a 2 heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre. Em outras modalidades, R é um anel heteroarila fundido com 6,6 membros opcionalmente substituído tendo um heteroátomo selecionado dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre. Em algumas modalidades, R é quinolinila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades,

R é isoquinolinila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, R é um anel heteroarila fundido com 6,6 membros opcionalmente substituído tendo dois heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre. Em algumas modalidades, R é quinazolinila, ftalazinila, quinoxalinila ou naftiridinila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, R é um anel heteroarila fundido com 6,6 membros opcionalmente substituído tendo três heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre. Em algumas modalidades, R é piridopirimidinila, piridopiridazinila, piridopirazinila ou benzotriazinila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, R é um anel heteroarila fundido com 6,6 membros opcionalmente substituído tendo quatro heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre. Em algumas modalidades, R é piridotriazinila, pteridinila, pirazinopirazinila, pirazinopiridazinila, piridazinopiridazinila, pirimidopiridazinila ou pirimidopirimidinila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, R é um anel heteroarila fundido com 6,6 membros opcionalmente substituído tendo cinco heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre.

[831] Em algumas modalidades, R é C₆₋₃₀ arilalifático opcionalmente substituído. Em algumas modalidades, R é C₆₋₂₀ arilalifático opcionalmente substituído. Em algumas modalidades, R é C₆₋₁₀ arilalifático opcionalmente substituído. Em algumas modalidades, uma porção química de arila do arilalifático tem 6, 10, ou 14 átomos de carbono de arila. Em

algumas modalidades, uma porção química de arila do arilalifático tem 6 átomos de carbono de arila. Em algumas modalidades, uma porção química de arila do arilalifático tem 10 átomos de carbono de arila. Em algumas modalidades, uma porção química de arila do arilalifático tem 14 átomos de carbono de arila. Em algumas modalidades, uma porção química de arila é fenila opcionalmente substituída.

[832] Em algumas modalidades, R é C₆₋₃₀ aril-heteroalifático opcionalmente substituído tendo 1 a 10 heteroátomos independentemente selecionados dentre oxigênio, nitrogênio, enxofre, fósforo e silício. Em algumas modalidades, R é C₆₋₃₀ aril-heteroalifático opcionalmente substituído tendo 1 a 10 heteroátomos independentemente selecionados dentre oxigênio, nitrogênio e enxofre. Em algumas modalidades, R é C₆₋₂₀ aril-heteroalifático opcionalmente substituído tendo 1 a 10 heteroátomos independentemente selecionados dentre oxigênio, nitrogênio, enxofre, fósforo e silício. Em algumas modalidades, R é C₆₋₂₀ aril-heteroalifático opcionalmente substituído tendo 1 a 10 heteroátomos independentemente selecionados dentre oxigênio, nitrogênio e enxofre. Em algumas modalidades, R é C₆₋₁₀ aril-heteroalifático opcionalmente substituído tendo 1 a 5 heteroátomos independentemente selecionados dentre oxigênio, nitrogênio, enxofre, fósforo e silício. Em algumas modalidades, R é C₆₋₁₀ aril-heteroalifático opcionalmente substituído tendo 1 a 5 heteroátomos independentemente selecionados dentre oxigênio, nitrogênio e enxofre.

[833] Em algumas modalidades, dois grupos R são opcional e independentemente tomados em conjunto para formar uma

ligação covalente. Em algumas modalidades, $-C=O$ é formado. Em algumas modalidades, $-C=C-$ é formado. Em algumas modalidades, $-C\equiv C-$ é formado.

[834] Em algumas modalidades, dois ou mais grupos R no mesmo átomo são opcional e independentemente tomados em conjunto com o átomo para formar um anel monocíclico, bicíclico ou policíclico com 3 a 30 membros opcionalmente substituído tendo, além do átomo, 0 a 10 heteroátomos independentemente selecionados dentre oxigênio, nitrogênio, enxofre, fósforo e silício. Em algumas modalidades, dois ou mais grupos R no mesmo átomo são opcional e independentemente tomados em conjunto com o átomo para formar um anel monocíclico, bicíclico ou policíclico com 3 a 20 membros opcionalmente substituído tendo, além do átomo, 0 a 10 heteroátomos independentemente selecionados dentre oxigênio, nitrogênio, enxofre, fósforo e silício. Em algumas modalidades, dois ou mais grupos R no mesmo átomo são opcional e independentemente tomados em conjunto com o átomo para formar um anel monocíclico, bicíclico ou policíclico com 3 a 10 membros opcionalmente substituído tendo, além do átomo, 0 a 5 heteroátomos independentemente selecionados dentre oxigênio, nitrogênio, enxofre, fósforo e silício. Em algumas modalidades, dois ou mais grupos R no mesmo átomo são opcional e independentemente tomados em conjunto com o átomo para formar um anel monocíclico, bicíclico ou policíclico com 3 a 6 membros opcionalmente substituído tendo, além do átomo, 0 a 3 heteroátomos independentemente selecionados dentre oxigênio, nitrogênio, enxofre, fósforo e silício. Em algumas modalidades,

dois ou mais grupos R no mesmo átomo são opcional e independentemente tomados em conjunto com o átomo para formar um anel monocíclico, bicíclico ou policíclico com 3 a 5 membros opcionalmente substituído tendo, além do átomo, 0 a 3 heteroátomos independentemente selecionados dentre oxigênio, nitrogênio, enxofre, fósforo e silício.

[835] Em algumas modalidades, dois ou mais grupos R em dois ou mais átomos são opcional e independentemente tomados em conjunto com seus átomos intervenientes para formar um anel monocíclico, bicíclico ou policíclico com 3 a 30 membros opcionalmente substituído tendo, além dos átomos intervenientes, 0 a 10 heteroátomos independentemente selecionados dentre oxigênio, nitrogênio, enxofre, fósforo e silício. Em algumas modalidades, dois ou mais grupos R em dois ou mais átomos são opcional e independentemente tomados em conjunto com seus átomos intervenientes para formar um anel monocíclico, bicíclico ou policíclico com 3 a 20 membros opcionalmente substituído tendo, além dos átomos intervenientes, 0 a 10 heteroátomos independentemente selecionados dentre oxigênio, nitrogênio, enxofre, fósforo e silício. Em algumas modalidades, dois ou mais grupos R em dois ou mais átomos são opcional e independentemente tomados em conjunto com seus átomos intervenientes para formar um anel monocíclico, bicíclico ou policíclico com 3 a 10 membros opcionalmente substituído tendo, além dos átomos intervenientes, 0 a 10 heteroátomos independentemente selecionados dentre oxigênio, nitrogênio, enxofre, fósforo e silício. Em algumas modalidades, dois ou mais grupos R em dois ou mais átomos são opcional e independentemente tomados em conjunto com seus átomos

intervenientes para formar um anel monocíclico, bicíclico ou policíclico com 3 a 10 membros opcionalmente substituído tendo, além dos átomos intervenientes, 0 a 5 heteroátomos independentemente selecionados dentre oxigênio, nitrogênio, enxofre, fósforo e silício. Em algumas modalidades, dois ou mais grupos R em dois ou mais átomos são opcional e independentemente tomados em conjunto com seus átomos intervenientes para formar um anel monocíclico, bicíclico ou policíclico com 3 a 6 membros opcionalmente substituído tendo, além dos átomos intervenientes, 0 a 3 heteroátomos independentemente selecionados dentre oxigênio, nitrogênio, enxofre, fósforo e silício. Em algumas modalidades, dois ou mais grupos R em dois ou mais átomos são opcional e independentemente tomados em conjunto com seus átomos intervenientes para formar um anel monocíclico, bicíclico ou policíclico com 3 a 5 membros opcionalmente substituído tendo, além dos átomos intervenientes, 0 a 3 heteroátomos independentemente selecionados dentre oxigênio, nitrogênio, enxofre, fósforo e silício.

[836] Em algumas modalidades, os heteroátomos nos grupos R, ou nas estruturas formadas por dois ou mais grupos R tomados em conjunto, são selecionados dentre oxigênio, nitrogênio e enxofre. Em algumas modalidades, um anel formado tem 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, ou 20-membros. Em algumas modalidades, um anel formado é saturado. Em algumas modalidades, um anel formado é parcialmente saturado. Em algumas modalidades, um anel formado é aromático. Em algumas modalidades, um anel formado compreende uma porção química de anel aromático saturada ou parcialmente insaturada. Em algumas

modalidades, um anel formado compreende 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, ou 20 átomos de anel aromáticos. Em algumas modalidades, um anel formado não contém mais que 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, ou 20 átomos de anel aromáticos. Em algumas modalidades, os átomos de anel aromático são selecionados dentre carbono, nitrogênio, oxigênio e enxofre.

[837] Em algumas modalidades, um anel formado por dois ou mais grupos R (ou dois ou mais grupos selecionados dentre R e variáveis que podem ser R) tomados em conjunto é um C₃₋₃₀ cicloalifático, C₆₋₃₀ arila, heteroarila com 5 a 30 membros tendo 1 a 10 heteroátomos independentemente selecionados dentre oxigênio, nitrogênio, enxofre, fósforo e silício, ou anel heterociclila com 3 a 30 membros tendo 1 a 10 heteroátomos independentemente selecionados dentre oxigênio, nitrogênio, enxofre, fósforo e silício, conforme descrito para R, porém bivalente ou multivalente.

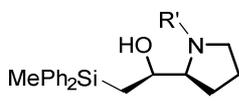
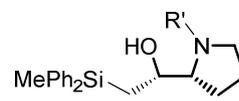
[838] Em algumas modalidades, P^L é P(=W). Em algumas modalidades, P^L é P. Em algumas modalidades, P^L é P-B(R')₃. Em algumas modalidades, P de P^L é quiral. Em algumas modalidades, P de P^L é Rp. Em algumas modalidades, P de P^L é Sp. Em algumas modalidades, uma ligação de fórmula I é uma ligação de fosfato ou uma forma de sal do mesmo. Em algumas modalidades, uma ligação de fórmula I é uma ligação de fosforotioato ou uma forma de sal do mesmo. Em algumas modalidades, P^L é P*(=W), em que P* é um fósforo de ligação quiral. Em algumas modalidades, P^L é P*(=O), em que P* é um fósforo de ligação quiral.

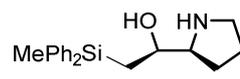
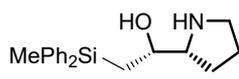
[839] Em algumas modalidades, W é O. Em algumas modalidades, W é S. Em algumas modalidades, W é Se.

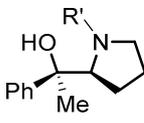
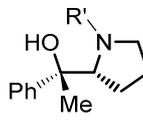
[840] Em algumas modalidades, X é -O-. Em algumas modalidades, X é -S-. Em algumas modalidades, Y é -O-. Em algumas modalidades, Z é -O-. Em algumas modalidades, W é -O-, Y é -O-, Z é -O-, e X é -O- ou -S-. Em algumas modalidades, W é -S-, Y é -O-, Z é -O-, e X é -O-.

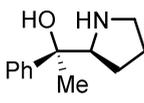
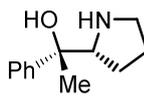
[841] Em algumas modalidades, R¹ é R conforme descrito na presente revelação. Em algumas modalidades, R¹ é -H. Em algumas modalidades, R¹ não é -H.

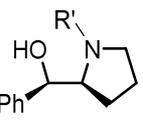
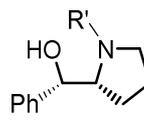
[842] Em algumas modalidades, -X-L-R¹ compreende ou é uma porção química opcionalmente substituída de um auxiliar quiral/reagente {por exemplo, H-X-L-R¹ é um auxiliar quiral/reagente opcionalmente substituído [por exemplo, tamponado (por exemplo, tamponado em um nitrogênio usando -C(O)R')]}}, por exemplo, conforme usado em síntese quiralmente controlada de oligonucleotídeo, como aqueles descritos no documento US 9982257, US 20170037399, US 20180216108, US 20180216107, US 9598458, WO 2017/062862, WO 2018/067973, WO 2017/160741, WO 2017/192679, WO 2017/210647 ou WO 2018/098264, cujos auxiliares quirais/reagentes são independentemente incorporados no presente documento por referência. Em algumas

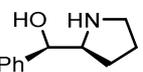
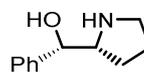
modalidades, H-X-L-R¹ é  ou . Em

algumas modalidades, H-X-L-R¹ é  ou .

Em algumas modalidades, $H-X-L-R^1$ é  ou . Em

algumas modalidades, $H-X-L-R^1$ é  ou . Em algumas

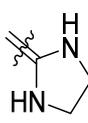
modalidades, $H-X-L-R^1$ é  ou . Em algumas

modalidades, $H-X-L-R^1$ é  ou . Em algumas modalidades, R^1 é $-C(O)R$. Em algumas modalidades, R^1 é $-C(O)CH_3$.

[843] Em algumas modalidades, uma composição de oligonucleotídeo fornecida, por exemplo, uma composição de oligonucleotídeo quiralmente controlada, uma composição de oligonucleotídeo de HTT, etc., compreende uma pluralidade de oligonucleotídeos, cujo oligonucleotídeo da fórmula O-I ou um sal do mesmo. Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo da fórmula O-I compreende modificações químicas (por exemplo, modificações de açúcar, modificações de base, ligações internucleotídicas modificadas, etc., e modelos das mesmas), estereoquímica (por exemplo, de fósforo de ligação quiral, etc. e modelos dos mesmos), sequências bases, etc., conforme descrito na presente revelação. Em algumas modalidades, uma composição de oligonucleotídeo quiralmente controlada de oligonucleotídeos da fórmula O-I é uma composição de oligonucleotídeo quiralmente controlada de um oligonucleotídeo selecionado a partir da Tabela 1, etc., em que o oligonucleotídeo compreende pelo menos uma ligação internucleotídica quiralmente controlada.

[844] Em algumas modalidades, z é 1 a 1000. Em algumas modalidades, $z + 1$ é um comprimento de oligonucleotídeo conforme descrito na presente revelação. Em algumas modalidades, z é não menos que 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, ou 19. Em algumas modalidades, z é não menos que 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, ou 14. Em algumas modalidades, z é não mais que 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, ou 200. Em algumas modalidades, z é 5-50, 10-50, 14-50, 14-45, 14-40, 14-35, 14-30, 14-25, 14-100, 14-150, 14-200, 14-250, 14-300, 15-50, 15-45, 15-40, 15-35, 15-30, 15-25, 15-100, 15-150, 15-200, 15-250, 15-300, 16-50, 16-45, 16-40, 16-35, 16-30, 16-25, 16-100, 16-150, 16-200, 16-250, 16-300, 17-50, 17-45, 17-40, 17-35, 17-30, 17-25, 17-100, 17-150, 17-200, 17-250, 17-300, 18-50, 18-45, 18-40, 18-35, 18-30, 18-25, 18-100, 18-150, 18-200, 18-250, 18-300, 19-50, 19-45, 19-40, 19-35, 19-30, 19-25, 19-100, 19-150, 19-200, 19-250, ou 19-300. Em algumas modalidades, z é 10. Em algumas modalidades, z é 11. Em algumas modalidades, z é 12. Em algumas modalidades, z é 13. Em algumas modalidades, z é 14. Em algumas modalidades, z é 15. Em algumas modalidades, z é 16. Em algumas modalidades, z é 17. Em algumas modalidades, z é 18. Em algumas modalidades, z é 19. Em algumas modalidades, z é 20. Em algumas modalidades, z é 21. Em algumas modalidades, z é 22. Em algumas modalidades, z é 23. Em algumas modalidades, z é 24. Em algumas modalidades, z é 25. Em algumas modalidades, z é 26. Em algumas modalidades, z é 27. Em algumas modalidades, z é 28. Em algumas modalidades, z é 29. Em algumas modalidades, z é 30. Em algumas modalidades, z é 31. Em algumas modalidades, z é 32. Em algumas modalidades, z é 33. Em algumas modalidades, z é 34.

[845] Em algumas modalidades, o Anel A^L é bivalente. Em algumas modalidades, o Anel A^L é polivalente. Em algumas modalidades, o Anel A^L é bivalente e é -Cy-. Em algumas modalidades, o Anel A^L é um anel triazol bivalente opcionalmente substituído. Em algumas modalidades, o Anel A^L é trivalente e é Cy^L. Em algumas modalidades, o Anel A^L é tetravalente e é Cy^L. Em

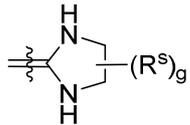
algumas modalidades, o Anel A^L é  opcionalmente substituído.

[846] Em algumas modalidades, -X-L-R¹ é alquinila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, -X-L-R¹ é -C≡C-. Em algumas modalidades, um grupo alquinila, por exemplo, -C≡C-, pode reagir com vários reagentes através de várias reações para fornecer modificações adicionais. Por exemplo, em algumas modalidades, um grupo alquinila pode reagir com azidas através de química "click". Em algumas modalidades, uma azida tem a estrutura de R¹-N₃.

[847] Em algumas modalidades, g é 0 a 20. Em algumas modalidades, g é 1 a 20. Em algumas modalidades, g é 1 a 5. Em algumas modalidades, g é 1. Em algumas modalidades, g é 2. Em algumas modalidades, g é 3. Em algumas modalidades, g é 4. Em algumas modalidades, g é 5. Em algumas modalidades, g é 6. Em algumas modalidades, g é 7. Em algumas modalidades, g é 8. Em algumas modalidades, g é 9. Em algumas modalidades, g é 10. Em algumas modalidades, g é 11. Em algumas modalidades, g é 12. Em algumas modalidades, g é 13. Em algumas modalidades, g é 14. Em algumas modalidades, g é 15. Em algumas modalidades, g é 16. Em

algumas modalidades, g é 17. Em algumas modalidades, g é 18. Em algumas modalidades, g é 19. Em algumas modalidades, g é 20.

[848] Em algumas modalidades, $\text{---}(\overset{\text{L}}{\text{A}})\text{---}(\text{R}^{\text{S}})_g$ é



. Em algumas modalidades, $\text{---}(\overset{\text{L}}{\text{A}})\text{---}(\text{R}^{\text{S}})_g$ é $\text{R}^{\text{S}}\text{---N}(\overset{\text{L}}{\text{A}})\text{---}(\text{R}^{\text{S}})_g$. Em

algumas modalidades, $\text{---}(\overset{\text{L}}{\text{A}})\text{---}(\text{R}^{\text{S}})_g$ é .

The structure shows a five-membered ring with two nitrogen atoms at the 1 and 3 positions. The 2, 4, and 5 positions are each substituted with a group labeled R^{S} . The 1-position is also substituted with a bond to the left.

[849] Em algumas modalidades, t é 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, ou 25. Em algumas modalidades, t é 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, ou 10. Em algumas modalidades, t é 1-10, 1-15, 1-20, 1-25, 1-30, 2-10, 2-15, 2-20, 2-25, 2-30, 5-10, 5-15, 5-20, 5-25, 5-30, 8-10, 8-15, 8-20, 8-25, 8-30, 10-15, 10-20, 10-25, ou 10-30. Em algumas modalidades, t é 1-3, 1-4, 1-5, 1-10, 2-3, 2-5, 2-6, ou 2-10. Em algumas modalidades, t é 1. Em algumas modalidades, t é 2. Em algumas modalidades, t é 3. Em algumas modalidades, t é 4. Em algumas modalidades, t é 5. Em algumas modalidades, t é 6. Em algumas modalidades, t é 7. Em algumas modalidades, t é 8. Em algumas modalidades, t é 9. Em algumas modalidades, t é 10. Em algumas modalidades, t é 11. Em algumas modalidades, t é 12. Em algumas modalidades, t é 13. Em algumas modalidades, t é 14. Em algumas modalidades, t é 15. Em algumas modalidades, t é 16. Em algumas modalidades, t é 17. Em algumas modalidades, t é 18. Em algumas modalidades, t é 19. Em algumas modalidades, t é 20.

[850] Em algumas modalidades, m é 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, ou 25. Em algumas modalidades, m é 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, ou 10. Em algumas modalidades, m é 1-10, 1-15, 1-20, 1-25, 1-30, 2-10, 2-15, 2-20, 2-25, 2-30, 5-10, 5-15, 5-20, 5-25, 5-30, 8-10, 8-15, 8-20, 8-25, 8-30, 10-15, 10-20, 10-25, ou 10-30. Em algumas modalidades, m é 1-3, 1-4, 1-5, 1-10, 2-3, 2-5, 2-6, ou 2-10. Em algumas modalidades, m é 1. Em algumas modalidades, m é 2. Em algumas modalidades, m é 3. Em algumas modalidades, m é 4. Em algumas modalidades, m é 5. Em algumas modalidades, m é 6. Em algumas modalidades, m é 7. Em algumas modalidades, m é 8. Em algumas modalidades, m é 9. Em algumas modalidades, m é 10. Em algumas modalidades, m é 11. Em algumas modalidades, m é 12. Em algumas modalidades, m é 13. Em algumas modalidades, m é 14. Em algumas modalidades, m é 15. Em algumas modalidades, m é 16. Em algumas modalidades, m é 17. Em algumas modalidades, m é 18. Em algumas modalidades, m é 19. Em algumas modalidades, m é 20.

[851] Em algumas modalidades, $t = m$. Em algumas modalidades, $t > m$. Em algumas modalidades, $t < m$. Em algumas modalidades, n é 1-10, 1-15, 1-20, 1-25, 1-30, 2-10, 2-15, 2-20, 2-25, 2-30, 5-10, 5-15, 5-20, 5-25, 5-30, 8-10, 8-15, 8-20, 8-25, 8-30, 10-15, 10-20, 10-25, ou 10-30. Em algumas modalidades, n é 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, ou 25. Em algumas modalidades, n é 1. Em algumas modalidades, n é 2. Em algumas modalidades, n é 3. Em algumas modalidades, n é 4. Em algumas modalidades, n é 5. Em algumas modalidades, n é 6. Em algumas modalidades, n é 7. Em algumas modalidades, n é 8. Em algumas modalidades, n é 9. Em

algumas modalidades, n é 10. Em algumas modalidades, n é 11. Em algumas modalidades, n é 12. Em algumas modalidades, n é 13. Em algumas modalidades, n é 14. Em algumas modalidades, n é 15. Em algumas modalidades, n é 16. Em algumas modalidades, n é 17. Em algumas modalidades, n é 18. Em algumas modalidades, n é 19. Em algumas modalidades, n é 20.

[852] Em algumas modalidades, x é 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, ou 25. Em algumas modalidades, x é 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, ou 10. Em algumas modalidades, x é 1-10, 1-15, 1-20, 1-25, 1-30, 2-10, 2-15, 2-20, 2-25, 2-30, 5-10, 5-15, 5-20, 5-25, 5-30, 8-10, 8-15, 8-20, 8-25, 8-30, 10-15, 10-20, 10-25, ou 10-30. Em algumas modalidades, x é 1-3, 1-4, 1-5, 1-10, 2-3, 2-5, 2-6, ou 2-10. Em algumas modalidades, x é 1. Em algumas modalidades, x é 2. Em algumas modalidades, x é 3. Em algumas modalidades, x é 4. Em algumas modalidades, x é 5. Em algumas modalidades, x é 6. Em algumas modalidades, x é 7. Em algumas modalidades, x é 8. Em algumas modalidades, x é 9. Em algumas modalidades, x é 10. Em algumas modalidades, x é 11. Em algumas modalidades, x é 12. Em algumas modalidades, x é 13. Em algumas modalidades, x é 14. Em algumas modalidades, x é 15. Em algumas modalidades, x é 16. Em algumas modalidades, x é 17. Em algumas modalidades, x é 18. Em algumas modalidades, x é 19. Em algumas modalidades, x é 20.

[853] Em algumas modalidades, y é 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, ou 25. Em algumas modalidades, y é 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, ou 10. Em algumas modalidades, y é 1-10, 1-15, 1-20, 1-25, 1-30, 2-10, 2-15, 2-20, 2-25, 2-30, 5-10, 5-15, 5-20, 5-25, 5-

30, 8-10, 8-15, 8-20, 8-25, 8-30, 10-15, 10-20, 10-25, ou 10-30. Em algumas modalidades, y é 1-3, 1-4, 1-5, 1-10, 2-3, 2-5, 2-6, ou 2-10. Em algumas modalidades, y é 1. Em algumas modalidades, y é 2. Em algumas modalidades, y é 3. Em algumas modalidades, y é 4. Em algumas modalidades, y é 5. Em algumas modalidades, y é 6. Em algumas modalidades, y é 7. Em algumas modalidades, y é 8. Em algumas modalidades, y é 9. Em algumas modalidades, y é 10. Em algumas modalidades, y é 11. Em algumas modalidades, y é 12. Em algumas modalidades, y é 13. Em algumas modalidades, y é 14. Em algumas modalidades, y é 15. Em algumas modalidades, y é 16. Em algumas modalidades, y é 17. Em algumas modalidades, y é 18. Em algumas modalidades, y é 19. Em algumas modalidades, y é 20.

[854] Em algumas modalidades, um número após uma designação de oligonucleotídeo indica uma batelada. Por exemplo, em algumas modalidades, WV-#####-01 indica batelada 01 de oligonucleotídeo WV-#####.

EXEMPLIFICAÇÃO

[855] Certos exemplos de tecnologias fornecidas (compostos (oligonucleotídeos, reagentes, etc.), composições, métodos (métodos de preparação, uso, avaliação, etc.), etc.) foram apresentados no presente documento.

EXEMPLO 1: Síntese de Oligonucleotídeo

[856] Várias tecnologias para preparar oligonucleotídeos e composições de oligonucleotídeo (tanto estereoaleatórias quanto quiralmemente controladas) são conhecidas e podem ser utilizadas de acordo com a presente revelação, incluindo, por exemplo, aquelas nos documentos US 9982257, US 20170037399, US 20180216108, US 20180216107, US 9598458, WO

2017/062862, WO 2018/067973, WO 2017/160741, WO 2017/192679, WO 2017/210647, WO 2018/098264, WO 2018/223056, ou WO 2018/237194, o métodos e reagentes de cada de que são incorporados no presente documento por referência.

[857] Em algumas modalidades, os oligonucleotídeos são preparados com o uso de auxiliares quirais adequados, por exemplo, auxiliares quirais de DPSE. Uma preparação de oligonucleotídeo exemplificativa é descrita abaixo. Vários oligonucleotídeos, por exemplo, aqueles na Tabela 1, e composições dos mesmos, podem ser preparados de maneira similar, de acordo com a presente revelação. Conforme verificado pelos elementos versados na técnica, condições (por exemplo, reagentes, solventes, tempo de reação, etc.) podem ser alteradas para alcançar rendimentos e/ou purezas desejadas para várias etapas e/ou sínteses gerais de vários oligonucleotídeos.

[858] Em uma preparação de oligonucleotídeo exemplificativa, a síntese foi realizada em um sintetizador ÄKTA OP100 (GE Healthcare) usando um reator de coluna de aço inoxidável de diâmetro de 3,5 cm em uma escala de 873 μmol usando o suporte CPG (carga de 75 $\mu\text{mol/g}$). Aqueles versados na técnica observará que outro sintetizador, coluna e suporte também podem ser adequados. Tipicamente, ciclos de cinco etapas foram utilizados (detrilhação, acoplamento, encapsulação 1, oxidação/tiolação e encapsulação 2).

[859] A detrilhação foi tipicamente realizada em condições ácidas, por exemplo, com o uso de DCA 3% em tolueno com um sistema de monitoramento, por exemplo, comando de relógio UV definido em 436 nm. Após a detrilhação, o reagente de

detrilitação e o produto liberado em solução foram removidos por lavagem. Por exemplo, em alguns casos, pelo menos 4 volumes de coluna (CV) de ACN foram usados para remover por lavagem o reagente de detrilitação.

[860] Para acoplamento, fosforamiditas e ativadores (por exemplo, CMIMT e ETT) foram dissolvidos em solventes adequados, e as soluções foram preparadas e secas, por exemplo, em peneiras moleculares de 3Å, por um período de tempo suficiente (por exemplo, pelo menos 4 horas) antes da síntese. O acoplamento de fosforamiditas foi realizado em concentrações de amidita e ativador adequadas. Em uma execução exemplificativa, o acoplamento de amiditas DPSE foi realizado com o uso de soluções de amidita 0,2 M e CMIMT 0,6 M. Todas as amiditas foram dissolvidas em solventes adequados, por exemplo, ACN, exceto que amiditas dC-L e dC-D foram usualmente dissolvidas em isobutironitrila (IBN). DPSE MOE amiditas foram frequentemente dissolvidas em IBN/ACN 20% em v/v. CMIMT foi tipicamente dissolvido em ACN. Em alguns casos, com o uso de uma quantidade adequada, por exemplo, 2,5 equivalentes, o acoplamento foi realizado misturando-se 33% (em volume) de as respectivas soluções de amidita com 67% do ativador CMIMT em linha antes da adição à coluna. As misturas de acoplamento foram tipicamente recirculadas por um período de tempo, por exemplo, um mínimo de 6 minutos, para maximizar a eficiência de acoplamento. Em algumas modalidades, as amiditas PSM podem ser utilizadas para acoplamento, em que os auxiliares quirais PSM podem ser opcionalmente removidos posteriormente sob, por exemplo, uma condição básica. Em algumas modalidades, um sal de azido

imidazolínio (por exemplo, hexafluorofosfato de 2-azido-1,3-dimetilimidazolínio) pode ser utilizado para modificação para preparar uma ligação internucleotídica neutra (por exemplo, n001).

[861] O acoplamento de amidita CED padrão foi tipicamente realizado com o uso de soluções de amidita 0,2 M e ETT 0,6 M em ACN. A amidita MOE-T foi tipicamente dissolvida em IBN/ACN 20% em v/v. Em alguns casos, com o uso de uma quantidade adequada, por exemplo, 2,5 equivalentes, o acoplamento foi realizado misturando-se 40% (em volume) da respectiva solução de amidita com 60% do ativador ETT em linha antes da adição à coluna. As misturas de acoplamento foram tipicamente recirculadas por um período de tempo, por exemplo, um mínimo de 8 minutos, para maximizar a eficiência de acoplamento.

[862] Após o acoplamento, a coluna foi lavada com uma quantidade adequada de um solvente adequado, por exemplo, com 2 CV de ACN.

[863] Para acoplamentos de DPSE, a coluna foi, então, tratada com uma solução de encapsulação adequada em uma quantidade adequada por um período de tempo suficiente, por exemplo, solução de Encapsulação 1 (Encapsulação A: A mistura Anidrido Acético/Lutidina/ACN 10/10/80 em v/v/v) para 1 CV em 4 minutos para encapsular (por exemplo, acetilar) a amina auxiliar quiral. Após essa etapa, a coluna foi lavada com um solvente adequado em um volume adequado, por exemplo, ACN para pelo menos 2 CV. A modificação, por exemplo, tiolação foi, então, realizada com um reagente adequado sob uma condição adequada, por exemplo, para tiolação, Hidreto de Xantana 0,1 M em piridina/ACN (1:1)

com um tempo de contato de 6 min para 1,2 CV. Após a tiolação, a coluna foi lavada com o uso de uma quantidade suficiente de um solvente adequado, por exemplo, CAN de 2 CV. A Encapsulação 2 foi realizada com o uso de uma condição adequada, por exemplo, 0,4 CV de reagentes de Encapsulação A e Encapsulação B (n-metilimidazol 16% em ACN) misturados em linha (1:1) por um tempo adequado (por exemplo, 0,8 min) seguido por uma lavagem com uma quantidade suficiente de um solvente adequado (por exemplo, lavagem de ACN de 2 CV).

[864] Para ciclos de acoplamento CED padrão, não houve tipicamente nenhuma etapa de Encapsulação 1. A oxidação foi realizada sob uma condição adequada, por exemplo, com o uso de Iodo 50 mM em/Piridina/H₂O (9:1) para 1,5 min e 3,5 equivalentes. Após a lavagem, por exemplo, com 2 CV de ACN, a encapsulação 2 foi realizada com o uso de uma condição adequada, por exemplo, 0,4 CV de reagentes de Encapsulação A e Encapsulação B misturados em linha (1:1) por 0,8 min seguido por uma lavagem com uma quantidade suficiente de um solvente adequado (por exemplo, 2 CV de lavagem de ACN).

[865] Múltiplos ciclos foram realizados para alcançar a sequência de oligonucleotídeos desejada.

[866] Clivagem e Desproteção: Várias tecnologias podem ser utilizadas para remover remove grupos cianoetila (CNET) em ligações internucleotídicas estereoaleatórias, por exemplo, em uma preparação foram removidas por tratamento em coluna com DEA 20% por 15 min com 5 CV. O suporte foi, então, seco, tipicamente sob uma corrente estável de um gás inerte, por exemplo, nitrogênio, por um período de tempo (por exemplo, 15

min). Após a secagem, a coluna foi desempacotada, e o suporte transferido para um recipiente adequado, por exemplo, uma garrafa de pressão de 800 ml. Os grupos de DPSE foram, então, removidos sob uma condição adequada, por exemplo, tratando-se o suporte sólido ligado a oligonucleotídeos com uma solução de TEA-HF 1 M produzida misturando-se DMSO, Água, TEA e TEA-3HF em uma razão em v/v de 39:8:1:2,5, para produzir uma solução de 100 ml por mmol de oligonucleotídeo. A mistura foi, então, agitada a 25 °C por um período de tempo, por exemplo, 6 horas em um agitador de incubador. A mistura foi resfriada (banho de gelo), então, uma quantidade adequada de uma base foi adicionada, por exemplo, 200 ml de amônia aquosa por mmol de oligonucleotídeo. A mistura foi, então, agitada a uma temperatura adequada, por exemplo, 45 °C, para um período de tempo adequado, por exemplo, 16 horas. A mistura foi, então, filtrada (filtros de 0,2-1,2 µm) e o bolo enxaguado com água. O licor de filtrado foi obtido e analisado por UPLC e uma pureza de 45% de FLP obtida - dentre outras coisas, as tecnologias da presente revelação podem distribuir oligonucleotídeos quiralmemente controlados com altos rendimentos e/ou pureza bruta. Os oligonucleotídeos de produto podem ser caracterizados e quantificados com o uso de várias tecnologias, por exemplo, HPLC, LCMS, HRMS, etc. A quantificação pode ser realizada com a utilização de várias tecnologias disponíveis na técnica. Em uma preparação, a quantificação foi feita com o uso de um espectrofotômetro NanoDrop one (Thermo Scientific). Como exemplo, em uma preparação, um rendimento de 80000 OD foi obtido.

[867] Purificação e Dessalinização: Muitas tecnologias podem ser utilizadas para purificar e/ou dessalinizar

oligonucleotídeos. Em um procedimento, o oligonucleotídeo bruto foi carregado em uma coluna Agilent Load & Lock (2,5 cm X 30 cm) empacotada com TSKgel 15Q (TOSOH Biosciences). A purificação foi realizada em um ÄKTA 150 Pure (GE Healthcare) com o uso de NaOH 20 mM e NaCl 2,5 M como eluentes. As frações foram analisadas e agrupadas para obter material com uma pureza de $\geq 85\%$ de FLP. O material purificado foi, então, dessalinizado em membranas de celulose geradas novamente 2K seguidas por liofilização para obter o oligonucleotídeo como um pó branco. O material pode ser usado com vários propósitos, incluindo para conjugação com porções químicas adicionais, por exemplo, adição de Mod001 e Mod083 descrito abaixo.

EXEMPLO 2. Oligonucleotídeos Fornecidos Podem Reduzir Eficazmente Níveis de Seus Alvos

[868] Várias tecnologias podem ser utilizadas para avaliar propriedades e/ou atividades de oligonucleotídeos e composições fornecidas dos mesmos. Algumas tais tecnologias são descritas nesse Exemplo. Aqueles versados na técnica observarão que muitas outras tecnologias podem ser prontamente utilizadas. Conforme demonstrado no presente documento, oligonucleotídeos e composições fornecidos, dentre outras coisas, podem ser altamente ativos, por exemplo, na redução de níveis de seus ácidos nucleicos de HTT-alvo.

[869] Vários oligonucleotídeos de HTT foram projetados e construídos, incluindo um conjunto de sequências de HTT (do qual um subconjunto tem 0 ou 1 disparidade da sequência de HTT de camundongo correspondente) humana/NHP (primata não humano), e um conjunto de sequências de HTT de camundongo/rato

(do qual um subconjunto tem 1 disparidade da sequência humana/NHP correspondente). Vários oligonucleotídeos de HTT foram testados, incluindo o teste de *knockdown* de HTT *in vitro* em células em uma ou uma faixa de concentrações, e IC₅₀.

[870] As células usadas incluem células humanas e de camundongo. Em alguns casos, os neurônios iPSC foram usados. Em alguns casos, as células Neuro2a ou outras células foram usadas.

[871] O protocolo exemplificativo para determinação *in vitro* de atividade de oligonucleotídeo de HTT e valores de IC₅₀: Para determinação de atividade de oligonucleotídeo de HTT, as concentrações de oligonucleotídeos diferentes foram transfectadas em células humanas ou de camundongo, com o uso de placas de 96 poços, aproximadamente 15000 células/poço, com o uso de Lipofectamina 2000 (Invitrogen) conforme recomendado pelo fabricante. Após 24 ou 48 h de tratamento, o RNA total foi extraído com o uso de kit de Isolação de RNA Total SV96 (Promega). A produção de cDNA de amostras de RNA foram realizadas com o uso de kit de Transcrição Reversa de cDNA de Alta Capacidade (Thermo Fisher) seguindo as instruções do fabricante e a análise de qPCR realizada no Sistema CFX com o uso de iQ Multiplex Powermix (Bio-Rad). Os níveis de *knockdown* de mRNA foram calculados como % de mRNA restante em relação ao tratamento mock ($\Delta\Delta Ct$) e valores de IC₅₀ foram determinados por ajuste de curva de três parâmetros de concentração de oligonucleotídeo vs. % de mRNA restante.

[872] Em alguns experimentos, os oligonucleotídeos foram distribuídos com o uso de lipofectamina ou distribuídos

gimnoticamente (por exemplo, por meio de absorção livre). Em vários ensaios de triagem, os oligonucleotídeos foram testados a uma concentração de 10 uM e distribuídos gimnoticamente. Em alguns experimentos, o nível de mRNA de HTT residual (após a entrega de oligonucleotídeo) foi testado em relação a um padrão que é o nível de expressão de um gene diferente de HTT. Para alguns experimentos, os resultados de replicações são mostrados.

[873] Em alguns experimentos, os oligonucleotídeos testados têm um formato de asa-núcleo-asa. Em alguns experimentos, os oligonucleotídeos testados têm um formato simétrico ou assimétrico (por exemplo, em que as asas 5' e 3' têm as modificações de açúcar iguais ou diferentes e modelos das mesmas, respectivamente).

[874] Detalhes de vários oligonucleotídeos de HTT são fornecidos na Tabela 1 no presente documento.

[875] Os oligonucleotídeos de HTT foram testados *in vitro* em células, em uma concentração de 5 nM, 24 h de duração (por exemplo, níveis de mRNA de HTT foram determinados 24 h após o tratamento das células com oligonucleotídeos). Números indicam a quantidade relativa de mRNA de hHTT (HTT humano) restante, em relação ao padrão hSFRS9. Em algumas tabelas: 100,0 representará 100% de hmRNA de HTT restante (0,0% de *knockdown*); e 0,0 representará 0,0% de hmRNA de HTT restante (100,0% de *knockdown*).

[876] Em alguns experimentos, vários oligonucleotídeos de HTT foram testados quanto à seletividade (μ HTT versus wt HTT) em um Ensaio de Luciferase Dupla, conforme detalhado nos documentos WO2017015555 e WO2017192664. Em suma, alguns desses experimentos usaram o protocolo de: Cotransfecção

de vetor mu ou wt (psiCHECK2) que contém 250 fragmentos de nucleotídeo incluindo o a isoforma mu ou wt do SNP com oligonucleotídeo de HTT em células Cos7; Tempo de exposição: 24 ou 48 h; Medição de Luminescência Renilla/de Vagalume com o uso de ensaio de luciferase dupla (Promega, Madison, WI); e Normalização de R/F de oligonucleotídeos de HTT para R/F de controle -ve.

Ensaio de Atividade Neuronal

- Os neurônios derivados de iPSC humano foram transferidos para placas de 384 poços revestidas Matrigel® (Corning, Corning, NY, EUA) com o uso da plataforma de manipulação de líquidos Agilent Bravo (Agilent, Santa Clara, CA, EUA).

- 24 horas após a transferência para placa, o meio foi substituído por meio fresco que contém ASO em uma concentração fixa e permitiu-se que as células fossem incubadas com ASO para 7 dias sob condições gimnóticas (absorção livre).

- No dia 7 após o tratamento, as células foram lisadas e o mRNA foi quantificado com o uso de um ensaio de DNA ramificado QuantiGene™ Singleplex (Thermo Fisher, Waltham, MA, EUA).

- O mRNA de HTT humano foi quantificado e os níveis foram normalizados com o uso de tubulina humana. Os dados expressos como vezes de mudança em relação ao controle não alvo.

Ensaio Repórter Seletivo

- Os fragmentos do gene *HTT* humano (NM_002111) que contém SNPs de interesse foram clonados no sistema de vetor

psiCHECK™-2 (Promega, Madison, WI, EUA) na região não traduzida 3' (UTR) do gene de luciferase renilla (*hRluc*).

- Os vetores que contêm o SNP mutante ou do tipo selvagem foram cotransfectados em células COS-7 derivadas de rim de macaco com os ASOs em concentrações na faixa de 0,03–50 nM em placas de 96 poços.

- 48 horas após a transfecção, as placas foram processadas com o sistema de ensaio de Luciferase Dual-Glo® (Promega); a seletividade de ASOs foi determinada com base nos níveis de luciferase renilla relativos versus o luciferase de vagalume de controle interno.

[877] Em alguns experimentos *in vitro*, vários oligonucleotídeos de HTT foram testados em células HEK293.

[878] Em alguns experimentos *in vitro*, um oligonucleotídeo de controle (em momentos designado como um cASO) que não alveja HTT foi usado. Em alguns experimentos *in vitro*, um oligonucleotídeo de controle negativo foi WV-9491, que não alveja HTT.

[879] Alguns oligonucleotídeos de HTT também foram testados em camundongos (por exemplo, camundongos de tipo selvagem C57BL6 ou outros camundongos).

[880] Determinação *in vivo* de atividade de oligonucleotídeo de HTT: Todos os procedimentos animais foram realizados sob diretrizes de IACUC em Biomere (Worcester, MA). Os camundongos C57BL/6 de 6-8 semanas de idade machos foram dosados em 10 ml/kg em concentração de oligonucleotídeo desejada no Dia 1 por administração subcutânea à área interescapular. Os

animais foram submetidos à eutanásia (por exemplo, no Dia 8) por asfixia de CO₂ seguido por perfusão cardíaca com solução salina, e amostras de fígado foram colhidas e instantaneamente congeladas em gelo seco. A extração de RNA total, a produção de cDNA e medições de qPCR foram realizadas conforme descrito para determinação de atividade de oligonucleotídeo *in vitro*.

Estudos *In Vivo*

- Os camundongos HD que expressam um gene *mHTT* humano de comprimento completo com repetições de CAG expandidas foram tratados com 2 doses de 50 µg intracerebroventriculares (ICV) de ASOs e submetidos à eutanásia 7 dias após a última dose. Os níveis de *HTT* foram quantificados com o uso de ensaio de DNA ramificado QuantiGene™ Singleplex (Thermo Fisher) e normalizados para tubulina de camundongo. Os dados expressos como vezes de mudança em relação ao controle não alvo.

[881] Vários oligonucleotídeos de controle foram usados (incluindo em dados não mostrados), incluindo:

Oligonucleotídeo	Sequência	Estereoquímica	Comentário
WV-1061	mG * mU * mA * mG * mG * A * G * T * A * G * T * G * A * A * A * mG * mG * mC * mC * mA	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX	Controle de Luciferase +ve para psiCHECK2
WV-1062	mGmUmAmGmG * A * G * T * A * G * T * G * A * A * A * mGmGmCmCmA	OOOOXXXXXX XXXXXOOOO	Controle de Luciferase +ve para psiCHECK2

Oligonucleotídeo	Sequência	Estereoquímica	Comentário
WV-1063	mG * mU * mA * mG * mG * A * G * T * A * G * T * G * A * A * A * G * G * C * C * A	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX	Controle de Luciferase +ve para psiCHECK2
WV-1064	mC * mU * mC * mU * mU * A * C * T * G * T * G * C * T * G * T * mG * mG * mA * mC * mA	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX	Controle de Luciferase negativo para psiCHECK2
WV-1065	mCmUmCmUmU * A * C * T * G * T * G * C * T * G * T * mGmGmAmCmA	OOOOXXXXXX XXXXXOOOO	Controle de Luciferase negativo para psiCHECK2
WV-1066	mC * mU * mC * mU * mU * A * C * T * G * T * G * C * T * G * T * G * G * A * C * A	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX	Controle de Luciferase negativo para psiCHECK2

[882] Oligonucleotídeos de controle negativo adicionais incluem:

Oligonucleotídeo	Sequência	Estereoquímica
WV-2376	mC * mCmUmUmC * C * C * T * G * A	XOOOXXXXXX

	* A * G * G * T * T * mCmCmUmC * mC	XXXXXOOOX
WV-2431	mC * SmCmUmUmC * SC * SC * ST * SG * SA * SA * SG * RG * ST * ST * SmCmCmUmC * SmC	SOOOSSSSSS SRSSSOOOS

[883] Vários oligonucleotídeos de HTT foram testados quanto à sua capacidade para realizar *knockdown* da atividade, nível e/ou expressão da proteína ou mRNA de HTT do tipo selvagem e/ou mutante.

Tabela 2 Atividade de determinados oligonucleotídeos.

[884] Os oligonucleotídeos de HTT que compreendem um SNP na Posição 11 foram testados *in vitro* para capacidade para realizar *knockdown* de HTT do tipo selvagem (wt) e mutante (m) que corresponde ao SNP. Os oligonucleotídeos diferem em química e estereoquímica (ou modelos dos mesmos). Oligonucleotídeos foram testados em 30 nM, 3 nM ou 0,3 nM, e números representam a porcentagem de HTT (wt ou m) restante após o tratamento de oligonucleotídeo, representado como porcentagem de razão de Renilla/Vagalume em comparação com controle. Os resultados de dados de réplica são mostrados. Números indicam a % de HTT restante (em relação ao controle) nas concentrações de oligonucleotídeo indicadas. 1,0 representaria 100% de nível de HTT (0% de *knockdown*) e 0,0 representaria 0% de nível de HTT (100% de *knockdown*).

30 nM

Oligonucleotídeo	Mutante			Tipo selvagem		
ONT-437	0,98	1,01	1,00	1,02	0,96	1,00
ONT-211	1,00	0,98	1,03	0,99	1,00	1,02
WV-918	0,05	0,04	0,04	0,14	0,16	0,14
WV-922	0,10	0,10	0,10	0,12	0,11	0,12
WV-938	0,77	0,81	0,83	0,97	0,91	0,96

3 nM						
Oligonucleotídeo	Mutante			Tipo selvagem		
ONT-437	1,09	1,00	0,97	0,96	1,00	1,19
ONT-211	0,96	1,00	1,01	0,93	1,00	1,00
WV-918	0,43	0,41	0,41	0,72	0,73	0,74
WV-922	0,35	0,33	0,33	0,43	0,43	0,48
WV-938	1,05	1,02	1,02	1,03	1,02	1,12

0,3 nM						
Oligonucleotídeo	Mutante			Tipo selvagem		
ONT-437	1,16	0,90	1,00	0,91	1,00	1,09
ONT-211	1,24	0,99	1,00	0,97	1,00	1,18
WV-918	1,09	1,03	1,10	1,03	1,09	1,16
WV-922	1,17	1,02	1,00	0,95	1,07	1,13
WV-938	1,15	0,99	1,00	0,96	0,89	1,11

Tabela 3 Atividade de determinados oligonucleotídeos.

[885] Vários oligonucleotídeos de HTT que compreendem um SNP em várias posições (P08 a P13 contado a partir da extremidade 5'), e modelos de estereoquímica diferentes e/ou

modificações 2' diferentes (ou modelos dos mesmos) foram testados *in vitro* quanto à sua capacidade de realizar *knockdown* do HTT do tipo selvagem (wt) e o mutante (m) que corresponde ao SNP.

[886] Os resultados são mostrados abaixo. As células foram tratadas com oligonucleotídeos em concentrações de 3,3 nM, 10 nM ou 30 nM. Números representam % de muHTT ou wtRNA de HTT deixada após o tratamento com oligonucleotídeos; números são médias de experimentos replicados e são aproximados. 100,0 representaria 100% de nível de HTT (0% de *knockdown*) e 0,0 representaria 0% de nível de HTT (100% de *knockdown*).

P08

3,3 nM			10 nM		
WV-909	78	muHTT	WV-909	69	muHTT
	80	wtHTT		81	wtHTT
WV-915	72	muHTT	WV-915	42	muHTT
	86	wtHTT		60	wtHTT
WV-921	81	muHTT	WV-921	62	muHTT
	84	wtHTT		55	wtHTT
WV-925	78	muHTT	WV-925	55	muHTT
	76	wtHTT		42	wtHTT
WV-929	78	muHTT	WV-929	59	muHTT
	86	wtHTT		63	wtHTT
WV-935	80	muHTT	WV-935	72	muHTT
	86	wtHTT		89	wtHTT
WV-941	82	muHTT	WV-941	84	muHTT
	89	wtHTT		83	wtHTT

30 nM		
WV-909	43	muHTT
	72	wtHTT
WV-915	23	muHTT
	46	wtHTT
WV-921	28	muHTT
	40	wtHTT
WV-925	23	muHTT
	28	wtHTT
WV-929	33	muHTT
	42	wtHTT
WV-935	52	muHTT
	70	wtHTT
WV-941	68	muHTT
	77	wtHTT

P09

3,3 nM			10 nM		
WV-908	92	muHTT	WV-908	64	muHTT
	100	wtHTT		89	wtHTT
WV-920	60	muHTT	WV-920	36	muHTT
	119	wtHTT		72	wtHTT
WV-924	66	muHTT	WV-924	34	muHTT
	97	wtHTT		45	wtHTT
WV-928	104	muHTT	WV-928	51	muHTT
	102	wtHTT		74	wtHTT
WV-934	116	muHTT	WV-934	52	muHTT

	115	wtHTT			89	wtHTT
WV-940	111	muHTT		WV-940	88	muHTT
	120+	wtHTT			103	wtHTT

30 nM		
WV-908	24	muHTT
	67	wtHTT
WV-920	15	muHTT
	35	wtHTT
WV-924	17	muHTT
	23	wtHTT
WV-928	18	muHTT
	40	wtHTT
WV-934	22	muHTT
	52	wtHTT
WV-940	49	muHTT
	66	wtHTT

P10

3,3 nM			10 nM		
WV-907	70	muHTT	WV-907	42	muHTT
	112	wtHTT		70	wtHTT
WV-913	69	muHTT	WV-913	29	muHTT
	97	wtHTT		45	wtHTT
WV-919	54	muHTT	WV-919	20	muHTT
	80	wtHTT		40	wtHTT
WV-923	89	muHTT	WV-923	64	muHTT

	85	wtHTT			60	wtHTT
WV-927	70	muHTT		WV-927	38	muHTT
	92	wtHTT			50	wtHTT
WV-933	70	muHTT		WV-933	41	muHTT
	117	wtHTT			62	wtHTT
WV-939	113	muHTT		WV-939	74	muHTT
	99	wtHTT			92	wtHTT

30 nM		
WV-907	16	muHTT
	62	wtHTT
WV-913	8	muHTT
	25	wtHTT
WV-919	9	muHTT
	15	wtHTT
WV-923	29	muHTT
	37	wtHTT
WV-927	24	muHTT
	27	wtHTT
WV-933	17	muHTT
	37	wtHTT
WV-939	60	muHTT
	94	wtHTT

P11

3,3 nM			10 nM		
WV-906	94	muHTT	WV-906	60	muHTT

	99	wtHTT			98	wtHTT
WV-918	68	muHTT		WV-918	37	muHTT
	99	wtHTT			71	wtHTT
WV-922	70	muHTT		WV-922	48	muHTT
	72	wtHTT			57	wtHTT
WV-926	89	muHTT		WV-926	60	muHTT
	88	wtHTT			85	wtHTT
WV-932	78	muHTT		WV-932	47	muHTT
	80	wtHTT			72	wtHTT
WV-938	92	muHTT		WV-938	91	muHTT
	96	wtHTT			94	wtHTT

30 nM		
WV-906	35	muHTT
	64	wtHTT
WV-918	15	muHTT
	31	wtHTT
WV-922	21	muHTT
	29	wtHTT
WV-926	23	muHTT
	47	wtHTT
WV-932	21	muHTT
	44	wtHTT
WV-938	49	muHTT
	90	wtHTT

3,3 nM			10 nM			
WV-905	90	muHTT		WV-905	72	muHTT
	92	wtHTT			77	wtHTT
WV-911	91	muHTT		WV-911	46	muHTT
	97	wtHTT			59	wtHTT
WV-917	87	muHTT		WV-917	51	muHTT
	102	wtHTT			71	wtHTT
WV-931	93	muHTT		WV-931	69	muHTT
	94	wtHTT			101	wtHTT
WV-937	88	muHTT		WV-937	75	muHTT
	89	wtHTT			92	wtHTT

30 nM		
WV-905	53	muHTT
	98	wtHTT
WV-911	22	muHTT
	38	wtHTT
WV-917	26	muHTT
	54	wtHTT
WV-931	60	muHTT
	77	wtHTT
WV-937	92	muHTT
	93	wtHTT

P13

3,3 nM			10 nM		
WV-904	88	muHTT	WV-904	46	muHTT

	101	wtHTT			74	wtHTT
WV-910	73	muHTT		WV-910	29	muHTT
	80	wtHTT			48	wtHTT
WV-916	71	muHTT		WV-916	32	muHTT
	88	wtHTT			47	wtHTT
WV-930	60	muHTT		WV-930	34	muHTT
	72	wtHTT			48	wtHTT
WV-936	111	muHTT		WV-936	67	muHTT
	98	wtHTT			80	wtHTT

30 nM		
WV-904	19	muHTT
	44	wtHTT
WV-910	10	muHTT
	18	wtHTT
WV-916	30	muHTT
	37	wtHTT
WV-930	43	muHTT
	44	wtHTT
WV-936	40	muHTT
	67	wtHTT

Tabela 4 Atividade de determinados oligonucleotídeos.

[887] Vários oligonucleotídeos de HTT foram testados *in vitro* quanto à sua capacidade para diminuir os níveis de proteína de muHTT ou wtHTT.

[888] O oligonucleotídeo de HTT WV-917 foi comparado nesse experimento com um oligonucleotídeo de controle, que não alveja HTT. Oligonucleotídeos foram testados em 30 nM ou 3 nM. Números representam a quantificação de expressão de proteína HTT (wt ou m) em relação a GAPDH. 1,0 representaria 100% de nível de HTT (0% de *knockdown*) e 0,0 representaria 0% de nível de HTT (100% de *knockdown*).

	HTT mutante		wt HTT	
controle 30 nM	1,06	0,94	0,96	1,04
WV-917 30 nM	0,18	0,19	0,71	0,75
controle 3 nM	0,78	1,22	0,96	1,04
WV-917 3 nM	0,25	0,17	1,14	1,08

Tabela 5 Atividade de determinados oligonucleotídeos.

[889] Os oligonucleotídeos de HTT WV-1510 e WV-1511, que são estereoaleatórios ou estereopuros, respectivamente, foram testados *in vitro* quanto à sua capacidade de realizar *knockdown* de HTT do tipo selvagem (wt) e o mutante (m) que corresponde ao SNP.

[890] Os resultados são mostrados abaixo. As células foram tratadas com oligonucleotídeos em concentrações de 0,9 nM, 1,8 nM, 3,8 nM, 7,5 nM, 15 nM ou 30 nM. Números representam % de muHTT ou wtmRNA de HTT deixada (em relação a controles) após o tratamento com oligonucleotídeos; números são

médias de experimentos replicados. 1,0 representaria 100% de nível de HTT (0% de *knockdown*) e 0,0 representaria 0% de nível de HTT (100% de *knockdown*).

WV-1510	mt HTT				wt HTT			
30 nM	0,05	0,01	0,03	0,03	0,51	0,11	0,37	0,26
15 nM	0,09	0,09	0,05	0,09	0,89	0,84	0,46	0,86
7,5 nM	0,03	0,01	0,21	0,23	0,30	0,18	1,57	1,57
3,8 nM	0,51	0,47	0,52	0,41	1,26	1,47	1,84	1,27
1,8 nM	0,31	0,47	0,72	0,12	2,46	1,21	1,76	0,40
0,9 nM	0,80	0,65	0,76		1,42	1,27	1,33	0,66

WV-1511	mt HTT				wt HTT			
30 nM	0,15	0,17	0,12		1,41	1,35	0,93	2,16
15 nM		0,16		0,42	2,50	1,24	2,82	2,07
7,5 nM	0,39	0,64	0,60	0,76	0,65	2,45	2,30	2,39
3,8 nM	1,04		1,41	1,39	1,51	0,28	2,50	2,64
1,8 nM	1,76	0,26	1,44	0,29	2,55	1,80	2,11	1,96
0,9 nM	0,20	0,61	0,29	1,19	1,20	0,68	0,40	1,76

Tabela 6 Atividade de determinados oligonucleotídeos.

[891] Vários oligonucleotídeos de HTT que compreendem SNPs em posições diferentes e/ou modelos de estereoquímica diferentes e/ou modificações 2' diferentes (ou modelos dos mesmos) foram testados *in vitro* quanto à sua capacidade de realizar *knockdown* do HTT do tipo selvagem (wt) e o mutante (m) que corresponde ao SNP.

[892] Os resultados são mostrados abaixo. As células foram tratadas com oligonucleotídeos em concentrações de 10 nM ou 30 nM. Números representam % de muHTT ou wtRNA de HTT deixada (em relação ao controle) após o tratamento com oligonucleotídeos; números são médias de experimentos replicados. 1,0 representaria 100% de nível de HTT (0% de *knockdown*) e 0,0 representaria 0% de nível de HTT (100% de *knockdown*). O teste foi realizado por 48 horas. Delta, a diferença entre o *knockdown* de MU e WT por um oligonucleotídeo particular em uma concentração particular.

48 h de triagem	30 nM			10 nM		
	MU HTT	WT HTT	delta	MU HTT	WT HTT	delta
WV-993 (controle)	1,00	1,01	0,00	1,00	1,00	0,00
WV-1077	0,91	1,07	0,17	0,98	1,08	0,10
WV-1078	0,32	0,47	0,15	0,69	0,83	0,15
WV-1079	0,78	0,77	-0,01	0,87	0,88	0,01
WV-1080	0,67	0,63	-0,04	0,82	0,93	0,11
WV-1081	0,81	0,72	-0,09	0,83	0,97	0,13
WV-1082	0,80	1,00	0,20	0,91	1,06	0,15
WV-1083	0,65	0,93	0,29	0,88	1,04	0,16
WV-1084	0,69	0,90	0,21	0,96	0,95	-0,01
WV-1508	0,66	0,88	0,23	0,86	0,96	0,10
WV-1509	0,31	0,83	0,52	0,63	0,98	0,35
WV-2023	0,38	0,91	0,53	0,66	0,90	0,24
WV-2024	0,59	1,18	0,60	0,90	1,10	0,20
WV-2025	0,65	0,99	0,34	0,83	1,02	0,19

WV-2026	0,41	0,74	0,32	0,79	1,06	0,27
WV-2027	0,50	0,90	0,39	0,80	1,01	0,20
WV-2028	0,45	0,79	0,34	0,79	0,87	0,09
WV-2029	0,56	0,77	0,21	0,87	0,97	0,10
WV-2030	0,28	0,66	0,38	0,71	0,80	0,09
WV-2031	0,30	0,58	0,28	0,58	0,80	0,22
WV-2032	0,28	0,53	0,26	0,58	0,70	0,12
WV-2033	0,31	0,58	0,27	0,69	0,76	0,07
WV-2034	0,31	0,51	0,19	0,68	0,97	0,29
WV-2035	0,22	0,52	0,30	0,54	0,82	0,28
WV-2036	0,31	0,48	0,17	0,62	0,73	0,12
WV-2037	0,23	0,48	0,25	0,55	0,69	0,14
WV-2038	0,23	0,61	0,38	0,49	0,81	0,32
WV-2039	0,36	0,60	0,24	0,71	0,84	0,13
WV-2040	0,30	0,51	0,21	0,60	0,76	0,17
WV-2041	0,26	0,63	0,36	0,63	0,82	0,19
WV-2042	0,27	0,53	0,26	0,66	0,86	0,21
WV-2043	0,53	0,64	0,12	0,91	0,90	-0,01
WV-2044	0,47	0,61	0,14	0,81	0,88	0,07
WV-2045	0,47	0,78	0,30	0,76	0,89	0,14
WV-2046	0,60	0,91	0,31	0,80	0,87	0,07
WV-2047	0,50	0,57	0,07	0,81	0,77	-0,04
WV-2048	0,58	0,63	0,05	0,79	0,78	-0,02
WV-2049	0,55	0,69	0,13	0,87	0,86	-0,01
WV-2050	0,62	0,77	0,15	0,98	0,98	0,01
WV-2051	0,50	0,49	0,00	0,80	0,72	-0,08
WV-2052	0,47	0,55	0,08	0,79	0,71	-0,09

WV-2053	0,55	0,59	0,03	0,85	0,79	-0,06
WV-2054	0,49	0,56	0,07	0,75	0,78	0,03
WV-2055	0,54	0,63	0,09	0,90	0,96	0,06
WV-2056	0,50	0,64	0,14	0,75	0,71	-0,04
WV-2057	0,51	0,81	0,30	0,71	0,95	0,24
WV-2058	0,71	0,89	0,18	1,03	1,10	0,07
WV-2059	0,68	1,01	0,33	0,91	1,00	0,08
WV-2060	0,43	0,81	0,38	0,72	0,94	0,22
WV-2061	0,46	0,96	0,50	0,79	1,04	0,25
WV-2062	0,53	0,83	0,30	0,82	1,03	0,21
WV-2063	0,61	0,92	0,30	0,85	0,99	0,14
WV-2064	0,33	0,77	0,44	0,67	0,99	0,32
WV-2065	0,30	0,65	0,35	0,64	0,92	0,28
WV-2066	0,25	0,56	0,31	0,69	0,79	0,10
WV-2067	0,25	0,59	0,34	0,56	0,91	0,35
WV-2068	0,22	0,52	0,31	0,52	0,78	0,26
WV-2069	0,12	0,33	0,22	0,36	0,69	0,33
WV-2070	0,20	0,52	0,32	0,58	0,84	0,26
WV-2071	0,18	0,35	0,17	0,40	0,65	0,25
WV-2072	0,17	0,46	0,29	0,35	0,73	0,38
WV-2073	0,36	0,66	0,30	0,69	0,95	0,26
WV-2074	0,20	0,46	0,26	0,60	0,78	0,18
WV-2075	0,18	0,51	0,33	0,46	0,85	0,39
WV-2076	0,18	0,69	0,50	0,51	0,84	0,32
WV-2077	0,85	1,04	0,19	1,07	1,20	0,13
WV-2078	0,71	1,00	0,29	1,02	1,14	0,12
WV-2079	0,62	1,01	0,39	0,83	1,15	0,32

WV-2080	0,59	1,04	0,45	0,95	1,09	0,15
WV-2081	0,81	0,91	0,10	0,99	1,11	0,12
WV-2082	0,83	0,95	0,11	0,96	0,92	-0,04
WV-2083	0,76	1,03	0,27	0,98	1,13	0,15
WV-2084	0,86	1,13	0,28	1,03	1,01	-0,01
WV-2085	0,69	0,70	0,01	0,89	1,03	0,14
WV-2087	0,78	0,87	0,10	1,00	1,07	0,08
WV-2088	0,98	1,02	0,03	1,11	1,15	0,04
WV-2089	0,91	1,06	0,15	1,10	1,14	0,03
WV-2090	0,73	0,72	-0,01	0,93	0,89	-0,04

[893] Tabelas 7A-7CB Atividade de certos oligonucleotídeos.

[894] Um experimento testou a biodistribuição de WV-2022 que segue uma dose única e WV-1092 que segue duas doses intratecais bissemanais em macacos *Cynomolgus*.

Tabela 7A. As definições para esse experimento foram:

Nº de Grupo	Nº de Animal	Artigo de Teste	Nível de Dose (mg/Animal)	Número de Animais Machos	Dose	Data de sac.
1	12, 24	WVE-2022	4	2	D1	D4
2	6,8	Vehicle (PBS)	0	2	D1, D15	D29

Sac, sacrifício.

Volume de dose=0,5 ml/animal

^a Segunda dose no grupo 5 foi 6 mg

Nº 2 e nº 4 foram trocados do grupo 1 por nº 12 e nº 24

Dados adicionais não são mostrados.

[895] Tabela 7B. Os níveis de WV-2022 em Plasma de Macaco são mostrados abaixo, em que números indicam nível de WV-2022 em plasma (ng/ml).

	PBS			WV-2022	
Dia 1 Pré-dose	0	0	0	0	
6	0	0	0	799	433
24	0	0	0	94	121
96	0	0	0	0	0

Tabela 8 Atividade de determinados oligonucleotídeos.

[896] Vários oligonucleotídeos de HTT para SNP rs7685686 foram testados *in vitro* quanto à seletividade para bases na posição de SNP: C (wt) ou T(mu). Os dados são mostrados abaixo.

[897] Os oligonucleotídeos de HTT WV-2269, WV-2270, WV-2271, WV-2272, WV-2374 e WV-2375 foram testados *in vitro* quanto à capacidade de realizar *knock down* de HTT do tipo selvagem (-WT) e mutante (-MU) que corresponde ao SNP rs7685686. Os oligonucleotídeos diferem em química e estereoquímica (ou modelos dos mesmos). Os oligonucleotídeos foram testados nas concentrações descritas e os números representam a porcentagem

de HTT (wt ou m) restante após o tratamento de oligonucleotídeo. Os resultados de dados de réplica são mostrados. Números indicam a % de HTT restante (em relação ao controle) nas concentrações de oligonucleotídeo indicadas. 100,0 representaria 100% de nível de HTT (0% de *knockdown*) e 0,0 representaria 0% de nível de HTT (100% de *knockdown*). Concentrações são fornecidas como $\text{exp}10$ em nM. SD, desvio padrão. N, número de réplicas.

Conc.	WV-2269-MU			WV-2269-WT		
	Média	SD	N	Média	SD	N
1,699	56,8	13,0	2	66,3	5,2	2
1,477	62,9	11,2	2	66,0	0,6	2
1,176	84,0	4,4	2	85,5	6,6	2
0,875	117,5	2,0	2	90,9	2,6	2
0,574	100,1	3,3	2	99,6	0,3	2
0,273	124,7	0,9	2	99,8	10,2	2
-0,028	113,0	20,4	2	96,8	8,3	2
-0,329	83,7	18,2	2	102,0	18,7	2

Conc.	WV-2270-MU			WV-2270-WT		
	Média	SD	N	Média	SD	N
1,699	46,2	3,1	2	72,9	0,7	2
1,477	61,1	11,1	2	76,7	4,4	2
1,176	82,9	10,8	2	98,4	7,4	2
0,875	93,3	2,4	2	101,4	4,5	2
0,574	104,2	5,4	2	105,6	0,8	2
0,273	112,9	4,8	2	96,7	2,0	2

-0,028	112,5	1,5	2	95,4	3,8	2
-0,329	103,3	2,0	2	99,2	9,6	2

Conc.	WV-2271-MU			WV-2271-WT		
	Média	SD	N	Média	SD	N
1,699	40,4	12,8	2	77,1	9,0	2
1,477	47,4	9,8	2	86,5	8,7	2
1,176	67,5	2,5	2	89,6	1,9	2
0,875	76,5	0,5	2	95,0	3,0	2
0,574	90,3	1,9	2	108,3	10,6	2
0,273	112,0	10,9	2	99,0	5,2	2
-0,028	110,1	0,5	2	98,4	4,2	2
-0,329	99,2	0,4	2	98,5	1,2	2

Conc.	WV-2272-MU			WV-2272-WT		
	Média	SD	N	Média	SD	N
1,699	59,5	2,4	2	87,1	5,3	2
1,477	65,9	15,9	2	91,2	7,1	2
1,176	83,0	4,2	2	99,5	11,5	2
0,875	100,8	0,1	2	93,8	2,1	2
0,574	111,6	5,8	2	102,5	1,9	2
0,273	116,6	8,6	2	98,9	4,9	2
-0,028	123,9	0,4	2	107,0	11,9	2
-0,329	94,5	13,3	2	108,1	7,7	2

Conc.	WV-2374-MU			WV-2374-WT		
	Média	SD	N	Média	SD	N

1,699	36,6	4,9	2	69,5	8,0	2
1,477	56,9	6,9	2	74,1	11,3	2
1,176	80,3	9,7	2	92,8	6,9	2
0,875	92,3	10,8	2	96,9	2,1	2
0,574	103,0	7,7	2	110,9	0,5	2
0,273	110,2	1,2	2	97,3	10,7	2
-0,028	110,4	7,6	2	94,5	6,2	2
-0,329	102,7	4,6	2	96,9	5,1	2

	WV-2375-MU			WV-2375-WT		
Conc.	Média	SD	N	Média	SD	N
1,699	54,2	1,6	2	83,4	9,1	2
1,477	67,9	16,7	2	88,0	11,2	2
1,176	78,8	2,3	2	94,9	4,8	2
0,875	105,6	6,1	2	96,9	2,4	2
0,574	93,1	4,8	2	101,9	7,1	2
0,273	106,5	8,8	2	97,1	3,9	2
-0,028	101,8	5,4	2	90,8	3,5	2
-0,329	87,3	7,1	2	109,2	4,5	2

Tabela 9 Atividade de determinados oligonucleotídeos.

[898] O oligonucleotídeo de HTT WV-3857 também foi testado quanto à sua capacidade para realizar *knockdown* de HTT wt e mutante. Concentrações são fornecidas como exp10 em nM.

[899] Os resultados são mostrados abaixo. Os números representam os níveis de HTT (wt ou mu) em relação aos controles, em que 1,0 representaria o 100,0% de nível de HTT (0%

de *knockdown*) e 0,0 representaria 0% de nível de HTT (100% de *knockdown*).

Concentração	WT HTT			Mu HTT		
1,39794	0,645	0,605	0,585	0,271	0,211	0,180
1,09691	0,676	0,819	0,755	0,427	0,375	0,440
0,787106	0,769	0,801	0,852	0,553	0,560	0,679
0,49485	0,874	0,869	0,827	0,608	0,763	0,696
0,19382	0,861	1,048	0,973	0,724	0,770	0,737
-0,10721	0,845	0,969	0,934	0,808	1,035	0,989
-0,40824	1,013	1,084	1,178	0,773	0,679	0,922
-0,70927	0,980	1,330	1,069	0,930	0,757	1,087

Tabela 10 Atividade de determinados oligonucleotídeos.

[900] Vários oligonucleotídeos de HTT foram testados *in vitro* quanto à sua capacidade para realizar *knockdown* de HTT wt e mutante. Concentrações são fornecidas como exp10 em nM.

[901] Vários oligonucleotídeos de HTT alvejam rs2530595: WV-2589, WV-2590, WV-2591, WV-2592, WV-2593, WV-2594, WV-2595, WV-2596, WV-2605, WV-2606, WV-2607, WV-2608, WV-2609, WV-2610, WV-2611, WV-2612.

[902] Vários oligonucleotídeos de HTT alvejam rs362331: WV-2597, WV-2598, WV-2598, WV-2599, WV-2600, WV-2600, WV-2601, WV-2601, WV-2602, WV-2603, WV-2604, WV-2613, WV-2614, WV-2615, WV-2615, WV-2616, WV-2616, WV-2617, WV-2618, WV-2619, WV-2620.

[903] As células foram avaliadas para SNPs rs362331 (331), rs2530595 (595) e rs113407847 (847):

TriSNP 331:T 595:T 847:G

[904] Números indicam a % de HTT restante (em relação ao controle) nas concentrações de oligonucleotídeo indicadas. 100,0 representaria 100% de mRNA de HTT restante (0,0% de *knockdown*); e 0,0 representará 0,0% de mRNA de HTT restante (100,0% de *knockdown*).

WV- 258 9						WV- 2614				
	TriSNP 331:T 595:T 847:G		TriSNP 331:C 595:C 847:A				TriSNP 331:T 595:T 847:G		TriSNP 331:C 595:C 847:A	
1,699	60,56	59,99	73,13	73,13		1,699	29,61	30,21	68,22	66,48
1,477	84,59	75,72	76,43	97,70		1,477	37,74	32,36	78,00	76,24
1,176	104,51	102,0 5	82,63	90,81		1,176	57,70	50,67	75,94	99,88
0,875	106,90	97,63	83,43	115,5 1		0,875	89,55	71,98	86,04	76,70
0,574	116,45	109,9 1	102,6 0	115,7 5		0,574	88,07	92,17	101,53	82,68
0,273	104,83	104,1 9	106,9 6	89,78		0,273	96,83	80,80	88,74	103,4 1
- 0,028	76,39	98,88	110,5 1	87,01		-0,028	97,15	95,68	103,65	87,47
- 0,329	103,02	98,52	99,91	91,42		-0,329	98,82	94,29	96,63	89,41
WV-						WV-				

260						2599				
5										
	TriSNP 331:T 595:T 847:G		TriSNP 331:C 595:C 847:A				TriSNP 331:T 595:T 847:G		TriSNP 331:C 595:C 847:A	
1,699	76,21	75,49	102,0 1	120,6 0		1,699	48,99	46,90	85,01	96,26
1,477	109,11	84,23	100,7 6	104,9 0		1,477	63,67	55,92	92,54	107,3 9
1,176	95,17	101,4 0	86,21	91,18		1,176	72,10	70,59	121,06	96,16
0,875	103,09	111,4 8	88,48	102,5 7		0,875	78,65	73,28	94,01	92,46
0,574	101,36	94,18	105,9 7	92,48		0,574	88,04	96,90	106,27	108,4 1
0,273	96,35	90,17	106,7 4	101,1 6		0,273	92,37	78,57	103,69	93,02
- 0,028	92,36	96,42	111,9 1	90,02		-0,028	90,84	92,38	95,92	116,4 7
- 0,329	90,06	92,04	106,0 5	104,6 1		-0,329	93,64	105,04	101,18	104,1 5
WV- 259 0						WV- 2615				
	TriSNP 331:T 595:T 847:G		TriSNP 331:C 595:C 847:A				TriSNP 331:T 595:T 847:G		TriSNP 331:C 595:C 847:A	
1,699	56,81	48,92	69,59	69,59		1,699	38,37	32,70	62,45	74,37
1,477	79,06	68,62	72,88	80,95		1,477	33,80	28,14	69,96	75,71

1,176	95,51	100,0 1	84,90	86,38		1,176	31,82	33,22	86,23	68,08
0,875	85,78	96,42	97,38	119,0 0		0,875	50,64	42,96	80,20	80,35
0,574	97,20	105,6 2	117,2 6	103,5 6		0,574	64,74	69,82	95,61	101,1 3
0,273	106,54	102,4 2	104,7 7	92,00		0,273	81,21	73,64	96,84	87,40
- 0,028	87,26	90,98	115,5 9	115,3 4		-0,028	84,66	85,23	105,03	104,2 2
- 0,329	85,36	86,55	109,0 6	99,29		-0,329	90,15	86,99	102,54	105,9 5
WV- 260 6						WV- 2600				
	TriSNP 331:T 595:T 847:G		TriSNP 331:C 595:C 847:A				TriSNP 331:T 595:T 847:G		TriSNP 331:C 595:C 847:A	
1,699	60,56	59,99	73,13	73,13		1,699	45,55	38,85	69,41	77,04
1,477	84,59	75,72	76,43	97,70		1,477	52,56	45,58	82,18	92,46
1,176	104,51	102,0 5	82,63	90,81		1,176	69,40	63,85	106,85	85,90
0,875	106,90	97,63	83,43	115,5 1		0,875	83,92	60,75	95,24	97,62
0,574	116,45	109,9 1	102,6 0	115,7 5		0,574	89,75	83,36	89,90	96,00
0,273	104,83	104,1 9	106,9 6	89,78		0,273	89,44	78,32	94,69	86,53
- 0,028	76,39	98,88	110,5 1	87,01		-0,028	94,51	89,22	95,23	104,2 4
- 0,329	103,02	98,52	99,91	91,42		-0,329	87,39	93,62	93,46	107,6 6

WV- 259 1						WV- 2616				
	TriSNP 331:T 595:T 847:G		TriSNP 331:C 595:C 847:A				TriSN P 331:T 595:T 847:G		TriSN P 331:C 595:C 847:A	
1,699	61,29	52,18	74,59	74,59		1,699	13,21	12,74	35,53	34,76
1,477	73,17	67,19	77,04	74,37		1,477	15,55	12,90	40,87	43,14
1,176	92,25	77,15	74,94	96,19		1,176	24,38	22,49	68,20	54,00
0,875	83,18	89,29	93,37	111,8 1		0,875	43,08	35,88	74,25	87,86
0,574	94,98	95,11	110,5 3	92,41		0,574	61,18	64,53	90,47	93,71
0,273	93,49	98,46	115,8 2	111,4 6		0,273	83,68	62,88	97,02	86,72
- 0,028	87,44	91,42	108,0 7	97,49		-0,028	90,85	80,56	97,30	104,9 5
- 0,329	93,91	89,80	109,2 9	96,15		-0,329	83,31	92,60	104,41	102,7 1
WV- 260 7						WV- 2601				
	TriSNP 331:T 595:T 847:G		TriSNP 331:C 595:C 847:A				TriSN P 331:T 595:T 847:G		TriSN P 331:C 595:C 847:A	

1,699	50,89	43,34	78,77	75,20		1,699	34,00	34,55	85,74	89,57
1,477	67,55	68,91	84,48	84,48		1,477	43,98	30,94	88,05	102,32
1,176	88,89	82,88	82,91	91,91		1,176	58,81	41,52	93,01	90,59
0,875	87,54	84,13	88,23	104,07		0,875	58,64	50,11	90,45	103,00
0,574	82,06	86,50	104,34	119,11		0,574	68,58	67,67	72,86	106,45
0,273	97,43	93,86	111,33	124,91		0,273	84,80	81,87	96,72	111,30
-0,028	89,06	90,45	110,25	89,83		-0,028	86,59	83,35	101,14	97,79
-0,329	100,90	92,67	95,72	146,11		-0,329	92,40	91,95	107,80	104,50
WV-2592						WV-2617				
	TriSNP 331:T 595:T 847:G		TriSNP 331:C 595:C 847:A				TriSN P 331:T 595:T 847:G		TriSN P 331:C 595:C 847:A	
1,699	44,51	36,30	56,48	56,48		1,699	10,10	11,21	27,20	34,81
1,477	60,09	60,65	71,51	78,01		1,477	8,66	9,22	33,51	39,87
1,176	87,30	81,29	73,44	105,91		1,176	13,76	14,25	55,48	55,42
0,875	91,29	86,41	97,44	106,35		0,875	26,60	21,64	68,51	68,76
0,574	88,15	86,44	97,40	99,54		0,574	30,07	36,31	70,72	83,75
0,273	88,41	88,73	102,75	80,53		0,273	50,23	65,22	87,57	90,34
-	82,26	90,69	108,8	84,08		-0,028	64,69	63,27	105,89	104,4

0,028			4							0
-			100,7							
0,329	99,81	92,76	4	95,08		-0,329	67,17	66,15	102,31	97,77
WV-						WV-				
260						2602				
8										
	TriSNP		TriSNP				TriSN		TriSN	
	331:T		331:C				P		P	
	595:T		595:C				331:T		331:C	
	847:G		847:A				595:T		595:C	
							847:G		847:A	
1,699	55,18	55,70	77,97	77,97		1,699	39,21	37,73	95,85	115,9
										3
1,477	72,53	73,26	89,00	78,37		1,477	33,57	34,08	97,00	97,48
1,176	97,42	83,57	89,61	81,92		1,176	44,51	42,51	113,00	108,5
										3
0,875	87,82	85,78	92,52	95,22		0,875	57,54	58,61	97,96	103,4
										9
0,574	91,86	88,07	104,8	98,64		0,574	75,51	84,44	93,08	99,80
			6							
0,273	99,14	87,70	111,1	121,0		0,273	83,25	105,30	98,52	106,4
			9	3						8
-			112,6							103,8
0,028	103,30	95,09	3	83,34		-0,028	87,46	83,72	102,60	9
-			114,8							103,8
0,329	101,77	93,71	93,50	2		-0,329	94,42	82,39	112,36	92,34
WV-						WV-				
259						2618				
3										
	TriSNP		TriSNP				TriSN		TriSN	

	331:T 595:T 847:G		331:C 595:C 847:A				P 331:T 595:T 847:G		P 331:C 595:C 847:A	
1,699	59,90	51,49	67,35	69,80		1,699	34,00	34,55	85,74	89,57
1,477	69,11	60,53	90,63	90,74		1,477	43,98	30,94	88,05	102,3 2
1,176	94,30	82,20	76,32	113,9 4		1,176	58,81	41,52	93,01	90,59
0,875	83,40	72,28	98,13	104,5 1		0,875	58,64	50,11	90,45	103,0 0
0,574	76,72	82,39	107,2 9	119,3 2		0,574	68,58	67,67	72,86	106,4 5
0,273	99,77	84,51	103,3 0	114,6 4		0,273	84,80	81,87	96,72	111,3 0
- 0,028	90,82	81,20	104,8 6	104,5 3		-0,028	86,59	83,35	101,14	97,79
- 0,329	89,82	106,1 4	103,2 2	102,2 5		-0,329	92,40	91,95	107,80	104,5 0
WV- 260 9						WV- 2603				
	TrisNP 331:T 595:T 847:G		TrisNP 331:C 595:C 847:A				TrisN P 331:T 595:T 847:G		TrisN P 331:C 595:C 847:A	
1,699	41,18	36,39	83,24	81,23		1,699	7,82	8,30	79,44	90,25
1,477	49,08	54,91	100,3 9	103,2 7		1,477	10,59	12,05	77,75	91,12
1,176	70,48	71,94	84,64	109,6		1,176	20,99	19,76	96,91	99,41

				2						
0,875	87,46	86,62	105,0 4	110,4 4		0,875	34,92	36,01	95,25	99,75
0,574	81,77	90,92	102,4 9	118,5 3		0,574	47,81	51,36	83,10	105,3 4
0,273	88,78	93,03	98,52	113,3 0		0,273	60,78	77,76	97,23	102,9 4
- 0,028	93,91	93,51	106,8 4	104,2 7		-0,028	74,20	61,96	97,13	106,4 1
- 0,329	93,09	100,5 8	93,69	94,10		-0,329	76,10	80,38	112,13	100,0 7
WV- 259 4						WV- 2619				
	TriSNP 331:T 595:T 847:G		TriSNP 331:C 595:C 847:A				TriSN P 331:T 595:T 847:G		TriSN P 331:C 595:C 847:A	
1,699	36,68	42,41	68,79	70,94		1,699	7,95	7,94	52,37	59,82
1,477	53,17	56,17	92,07	81,30		1,477	13,51	15,08	60,09	70,38
1,176	71,57	67,29	78,70	108,3 1		1,176	25,38	25,75	85,54	79,89
0,875	82,03	84,98	91,93	99,56		0,875	39,80	43,01	81,18	89,62
0,574	80,78	91,18	106,8 0	120,1 3		0,574	42,84	59,52	79,40	94,91
0,273	85,25	96,09	109,0 1	108,6 9		0,273	61,65	74,72	96,87	88,17
- 0,028	94,03	97,14	114,0 5	108,2 0		-0,028	79,32	59,57	93,85	104,4 6
- 0,329	87,26	99,36	97,12	94,69		-0,329	84,73	87,90	101,07	101,0 8

WV- 261 0						WV- 2604				
	TriSNP 331:T 595:T 847:G		TriSNP 331:C 595:C 847:A				TriSNP 331:T 595:T 847:G		TriSNP 331:C 595:C 847:A	
1,699	59,90	51,49	67,35	69,80		1,699	53,99	55,77	86,56	96,69
1,477	69,11	60,53	90,63	90,74		1,477	60,35	70,59	85,90	99,37
1,176	94,30	82,20	76,32	113,9 4		1,176	66,00	75,22	98,36	102,8 5
0,875	83,40	72,28	98,13	104,5 1		0,875	76,26	79,46	104,05	100,2 5
0,574	76,72	82,39	107,2 9	119,3 2		0,574	84,45	94,61	87,16	98,54
0,273	99,77	84,51	103,3 0	114,6 4		0,273	88,76	102,45	105,80	98,23
- 0,028	90,82	81,20	104,8 6	104,5 3		-0,028	86,38	92,63	98,06	101,5 4
- 0,329	89,82	106,1 4	103,2 2	102,2 5		-0,329	92,53	98,71	115,03	103,9 1
WV- 259 5						WV- 2620				
	TriSNP 331:T 595:T 847:G		TriSNP 331:C 595:C 847:A				TriSNP 331:T 595:T 847:G		TriSNP 331:C 595:C 847:A	
1,699	48,63	55,00	108,2	94,01		1,699	14,72	12,77	29,52	36,45

			3							
1,477	56,15	60,99	108,7 1	102,7 2		1,477	13,29	12,38	39,69	39,27
1,176	59,74	63,60	88,07	113,9 4		1,176	14,82	13,71	50,34	48,69
0,875	69,96	70,36	94,91	99,53		0,875	30,43	29,47	72,48	69,50
0,574	77,27	87,30	93,34	96,69		0,574	42,09	49,31	74,67	79,53
0,273	82,53	92,33	93,38	105,6 4		0,273	57,10	62,24	91,08	91,55
- 0,028	86,03	88,27	97,01	105,0 4		-0,028	85,77	84,91	101,04	100,3 7
- 0,329	86,78	109,4 4	96,60	98,33		-0,329	92,90	85,26	98,27	94,08
WV- 261 1						WV- 2598				
	TrisNP 331:T 595:T 847:G		TrisNP 331:C 595:C 847:A				TrisNP 331:T 595:T 847:G		TrisNP 331:C 595:C 847:A	
1,699	9,53	12,17	16,24	19,22		1,699	39,34	34,94	70,81	83,66
1,477	16,93	19,15	24,19	27,85		1,477	41,96	39,88	78,59	93,32
1,176	28,74	28,40	32,35	43,92		1,176	64,02	57,60	105,86	90,84
0,875	52,36	48,97	72,01	61,71		0,875	82,66	69,60	99,33	89,31
0,574	62,13	68,97	75,22	85,90		0,574	81,63	97,86	101,36	112,3 2
0,273	73,42	80,56	92,76	97,03		0,273	95,10	76,28	98,98	92,96
- 0,028	81,74	90,76	99,53	93,82		-0,028	87,89	91,96	103,25	106,6 3
- 0,329	82,47	95,95	96,76	96,52		-0,329	97,88	95,16	89,31	100,0 6

WV- 259 6						WV- 2600				
	TriSNP 331:T 595:T 847:G		TriSNP 331:C 595:C 847:A				TriSNP 331:T 595:T 847:G		TriSNP 331:C 595:C 847:A	
1,699	59,84	74,70	70,94	76,29		1,699	45,55	38,85	69,41	77,04
1,477	84,66	75,20	79,80	81,33		1,477	52,56	45,58	82,18	92,46
1,176	89,32	78,25	83,24	103,6 8		1,176	69,40	63,85	106,85	85,90
0,875	91,58	97,35	104,6 8	92,25		0,875	83,92	60,75	95,24	97,62
0,574	91,47	96,52	96,40	104,4 9		0,574	89,75	83,36	89,90	96,00
0,273	89,55	92,16	96,23	107,2 4		0,273	89,44	78,32	94,69	86,53
- 0,028	91,77	95,93	90,13	101,3 9		-0,028	94,51	89,22	95,23	104,2 4
- 0,329	79,68	110,0 6	102,7 8	92,17		-0,329	87,39	93,62	93,46	107,6 6
WV- 261 2						WV- 2615				
	TriSNP 331:T 595:T 847:G		TriSNP 331:C 595:C 847:A				TriSNP 331:T 595:T 847:G		TriSNP 331:C 595:C 847:A	
1,699	10,94	10,86	12,82	16,33		1,699	38,37	32,70	62,45	74,37
1,477	17,06	17,76	21,63	23,24		1,477	33,80	28,14	69,96	75,71

1,176	32,61	35,17	33,77	43,61		1,176	31,82	33,22	86,23	68,08
0,875	51,64	54,88	64,00	65,67		0,875	50,64	42,96	80,20	80,35
0,574	69,62	77,36	75,46	82,10		0,574	64,74	69,82	95,61	101,1 3
0,273	74,50	84,34	89,20	95,70		0,273	81,21	73,64	96,84	87,40
-										104,2 2
0,028	83,05	92,02	94,17	95,84		-0,028	84,66	85,23	105,03	
-										105,9 5
0,329	88,60	98,41	95,14	94,00		-0,329	90,15	86,99	102,54	
WV- 259 7						WV- 2616				
	TrisNP 331:T 595:T 847:G		TrisNP 331:C 595:C 847:A				TrisNP 331:T 595:T 847:G		TrisNP 331:C 595:C 847:A	
1,699	29,61	30,21	66,48	68,22		1,699	13,21	12,74	35,53	34,76
1,477	37,74	32,36	76,24	78,00		1,477	15,55	12,90	40,87	43,14
1,176	57,70	50,67	99,88	75,94		1,176	24,38	22,49	68,20	54,00
0,875	89,55	71,98	76,70	86,04		0,875	43,08	35,88	74,25	87,86
0,574	88,07	92,17	82,68	101,5 3		0,574	61,18	64,53	90,47	93,71
0,273	96,83	80,80	103,4 1	88,74		0,273	83,68	62,88	97,02	86,72
-										104,9 5
0,028	97,15	95,68	87,47	103,6 5		-0,028	90,85	80,56	97,30	
-										102,7 1
0,329	98,82	94,29	89,41	96,63		-0,329	83,31	92,60	104,41	
WV- 261 3						WV- 2601				

	TriSNP 331:T 595:T 847:G		TriSNP 331:C 595:C 847:A				TriSNP 331:T 595:T 847:G		TriSNP 331:C 595:C 847:A	
1,699	28,11	24,04	42,67	48,74		1,699	34,00	34,55	85,74	89,57
1,477	28,67	25,07	45,16	53,34		1,477	43,98	30,94	88,05	102,3 2
1,176	40,17	35,85	68,59	55,75		1,176	58,81	41,52	93,01	90,59
0,875	60,41	48,93	79,53	73,94		0,875	58,64	50,11	90,45	103,0 0
0,574	78,22	82,17	78,28	103,3 3		0,574	68,58	67,67	72,86	106,4 5
0,273	90,92	72,02	96,62	79,34		0,273	84,80	81,87	96,72	111,3 0
- 0,028	84,94	98,26	98,81	111,4 0		-0,028	86,59	83,35	101,14	97,79
- 0,329	98,48	89,94	89,55	92,90		-0,329	92,40	91,95	107,80	104,5 0
WV- 259 8										
	TriSNP 331:T 595:T 847:G		TriSNP 331:C 595:C 847:A							
1,699	39,34	34,94	70,81	83,66						
1,477	41,96	39,88	78,59	93,32						
1,176	64,02	57,60	105,8 6	90,84						
0,875	82,66	69,60	99,33	89,31						

0,574	81,63	97,86	101,3 6	112,3 2
0,273	95,10	76,28	98,98	92,96
- 0,028	87,89	91,96	103,2 5	106,6 3
- 0,329	97,88	95,16	89,31	100,0 6

WV- 2671						WV-2674				
	TriSNP 331:T 595:T 847:G		TriSNP 331:C 595:C 847:A				TriSNP 331:T 595:T 847:G		TriSNP 331:C 595:C 847:A	
1,699	49,62	51,71	106,50	82,29		1,699	54,66	55,27	61,39	52,31
1,477	46,61	53,08	83,01	81,23		1,477	54,48	55,82	67,66	63,47
1,176	70,37	57,12	96,83	101,03		1,176	70,20	61,27	80,70	83,14
0,875	70,81	77,25	98,87	96,44		0,875	69,15	78,41	85,98	87,31
0,574	92,54	108,12	89,48	103,29		0,574	90,30	105,17	85,06	86,20
0,273	89,54	108,00	100,91	98,91		0,273	85,35	96,28	98,56	91,76
- 0,028	89,68	99,98	95,94	89,76		-0,028	86,98	98,99	89,18	97,60
- 0,329	101,96	105,05	92,16	94,46		-0,329	100,95	111,21	85,39	95,54
WV- 2672						WV-2675				
	TriSNP 331:T 595:T 847:G		TriSNP 331:C 595:C 847:A				TriSNP 331:T 595:T 847:G		TriSNP 331:C 595:C 847:A	
1,699	50,57	62,40	64,71	71,10		1,699	79,48	80,19	109,27	101,57
1,477	54,62	58,74	67,04	63,64		1,477	79,64	102,82	113,63	116,68

1,176	68,45	69,50	81,41	83,29		1,176	102,89	84,65	91,85	111,81
0,875	71,05	81,78	91,61	94,06		0,875	77,95	91,55	95,08	94,81
0,574	88,41	114,02	91,71	79,34		0,574	103,46	99,30	90,31	95,32
0,273	85,37	112,41	97,78	97,11		0,273	84,48	93,60	97,34	96,16
-										
0,028	95,56	101,84	97,08	78,91		-0,028	95,72	104,65	94,76	96,77
-										
0,329	99,60	117,61	88,58	87,73		-0,329	107,30	117,95	94,83	93,27
WV-										
2673										
	TriSNP 331:T		TriSNP 331:C							
	595:T 847:G		595:C 847:A							
1,699	70,63	59,47	90,32	85,01						
1,477	57,99	87,49	93,47	82,31						
1,176	84,00	78,30	104,86	96,15						
0,875	67,75	87,55	88,28	96,45						
0,574	96,14	107,16	79,89	95,96						
0,273	83,56	95,11	94,48	90,48						
-										
0,028	102,34	101,72	84,57	105,47						
-										
0,329	96,35	101,60	86,24	88,06						

Tabela 11 Atividade de determinados oligonucleotídeos.

[905] Os oligonucleotídeos de HTT adicionais foram triados quanto à sua capacidade de realizar *knockdown* de HTT mutante e do tipo selvagem.

[906] Duas linhagens celulares de fibroblasto primárias, designadas no presente documento como ND33947 (às vezes designada como ND33947) e GM01169 (às vezes designada como GM01147), foram escolhidas com base no sequenciamento inicial e dados de faseamento; os mesmos são heterozigotos tanto para SNPs rs362307 quanto rs362331. As células foram eletroporadas com oligonucleotídeos de controle e teste que alvejam SNPs rs362307 ou rs362331. Concentrações usadas foram: 2,5 μ M e 10 μ M; as amostras foram coletadas após 48 horas e o *knockdown* de HTT foi avaliado por meio de Taqman. O NGS (Sequenciamento de Próxima Geração) foi usado para determinar a especificidade de alelo.

[907] Alguns dos oligonucleotídeos de HTT testados (por exemplo, WV-4241, WV-4242, WV-4243 e WV-4244) representam versões encurtadas de outros oligonucleotídeos de HTT; esses oligonucleotídeos também representam metabólitos dos oligonucleotídeos mais longos.

[908] Números indicam a % de HTT restante (em relação ao controle) nas concentrações de oligonucleotídeo indicadas. Os dados foram normalizados para controles; 100,0 representaria 100% de nível de HTT wt ou mutante (0% de *knockdown*); e 0,0 representaria 0,0% de nível de HTT (100,0% de *knockdown*).

wt C ou T mutante indicam a isoforma de rs362307.

Células ND33947, testando rs362307 SNP 2,5 μ M
Normalizado

	wt C			mut T		
PBS	125,1	86,5	88,4	131,6	89,2	99,4
WV-993	71,3	68,9	82,1	75,9	78,3	90,2
WV-1510	59,7	67,8	75,7	55,8	67,2	83,1
WV-2603	61,7	68,6	104,8	59,3	64,7	102,7
WV-4241	66,5	66,4	64,6	72,3	68,4	68,8
WV-4242	84,7	103,6	118,6	90,1	111,4	121,0
WV-4243	62,2	75,2	88,6	66,8	76,0	88,6
WV-4244	130,1	142,5	94,5	138,5	151,6	93,6
WV-8706	138,5	148,9	199,0	80,0	83,7	99,5
WV-8707	79,7	121,0	105,3	33,2	56,0	52,6
WV-8708	51,6	77,1	95,9	26,7	42,4	56,7
WV-8709	33,3	60,8	24,3	16,5	30,6	11,9
WV-8710	46,3	61,6	48,2	23,3	27,5	21,9
WV-8711	62,6	68,0	56,3	30,6	28,9	27,7
WV-8712	50,2	53,2	48,4	31,0	30,2	24,6
WV-8713	32,5	41,1	34,2	20,6	22,4	21,3

ND33947 rs362307 SNP 10 uM Normalizado

	wt C			T mutante		
PBS	83,5	93,1	123,4	95,9	90,4	131,3
WV-993	24,0	90,9	67,5	27,2	94,7	70,4
WV-1510	33,3	81,7	61,6	23,0	82,5	47,4
WV-2603	64,6	87,3	78,1	41,7	85,6	65,7
WV-4241	65,4	89,9	52,4	54,5	86,4	51,4
WV-4242	114,6	103,6	54,4	123,2	109,1	57,9

WV-4243	39,1	78,9	69,0	36,6	85,8	71,1
WV-4244	28,2	46,8	59,3	31,7	52,6	62,4
WV-8706	86,9	83,8	93,8	16,8	14,5	17,2
WV-8707	53,9	64,8	64,8	8,0	12,4	7,6
WV-8708	29,7	35,5	24,9	8,3	6,6	7,2
WV-8709	22,0	21,7	19,7	6,3	5,9	6,8
WV-8710	24,9	30,9	20,7	4,7	6,5	3,4
WV-8711	28,6	27,9	23,4	6,1	9,6	7,0
WV-8712	12,7	17,3	13,5	3,0	3,7	4,7
WV-8713	17,9	18,3	11,1	5,2	6,5	5,0

GM01169 rs362331 SNP 2,5 uM Normalizado

	wt C			T mutante		
PBS	98,9	123,5	100,4	92,0	113,6	94,4
WV-993	69,8	89,6	82,6	67,7	87,8	78,5
WV-1510	61,3	60,8	68,2	60,7	51,1	60,7
WV-2603	71,5	78,8	83,1	64,4	68,6	70,7
WV-4241	92,3	87,6	106,4	88,6	82,3	101,0
WV-4242	50,4	99,7	100,9	48,9	94,7	94,8
WV-4243	47,4	57,2	72,5	45,0	53,7	68,1
WV-4244	28,7	62,4	62,6	25,6	59,9	55,0
WV-8706	106,4	96,6	124,9	71,3	65,7	79,9
WV-8707	87,6	123,5	106,7	50,8	77,8	59,7
WV-8708	60,8	79,5	99,1	38,3	51,7	64,4
WV-8709	59,6	91,0	87,9	38,2	56,4	55,4
WV-8710	67,5	77,3	83,6	36,4	35,6	41,8
WV-8711	85,0	91,4	95,6	47,6	46,6	50,7

WV-8712	47,4	43,1	65,2	28,5	24,1	30,6
WV-8713	47,5	47,9	46,7	32,3	32,5	30,4

GM01169 rs362331 SNP 10 uM Normalizado

	wt C			T mutante		
PBS	90,9	100,0	131,6	90,0	85,0	125,1
WV-993	25,5	92,6	70,6	26,1	94,5	68,4
WV-1510	36,8	85,7	61,7	19,9	79,7	48,1
WV-2603	67,8	88,9	81,9	39,3	85,3	63,0
WV-4241	65,6	91,1	57,8	55,1	86,5	46,8
WV-4242	124,2	104,6	56,0	115,5	109,8	57,2
WV-4243	39,7	82,6	71,0	36,6	83,4	70,3
WV-4244	30,6	51,3	64,2	29,7	48,8	58,4
WV-8706	84,2	79,2	91,7	20,2	19,8	20,2
WV-8707	52,4	65,3	61,8	10,0	12,4	11,1
WV-8708	28,0	32,4	24,7	10,3	10,1	7,7
WV-8709	17,8	19,8	18,2	10,7	8,1	8,5
WV-8710	25,2	31,6	20,4	4,5	6,0	3,9
WV-8711	28,4	30,2	24,5	6,5	7,6	6,1
WV-8712	14,0	16,7	15,1	1,8	4,5	3,2
WV-8713	18,0	19,2	12,8	5,4	5,8	3,4

Tabela 12 Atividade de determinados oligonucleotídeos.

[909] Vários oligonucleotídeos de HTT foram testados quanto à estabilidade.

[910] Oligonucleotídeos foram testados quanto à estabilidade em homogenato de cérebro para 0, 2 ou 5 dias. Alguns pontos no tempo do dia 5 são eliminados devido à contaminação de amostra. 100 representaria a quantidade de oligonucleotídeo inicial presente (por exemplo, 100%), e 0,0 representaria nenhum oligonucleotídeo restante (0,0% restante).

Tempo (dias)	0	2	5
WV-1497	100	40,6	15,6
	100	46,0	25,0
	100	53,2	
WV-2688	100	44,7	16,0
	100	43,1	16,0
	100	56,2	22,4
WV-8706	100	79,1	
	100	63,0	
	100	82,8	76,1
WV-8707	100	89,5	79,7
	100	103,5	79,2
	100	85,1	78,6
WV-8708	100	90,5	
	100	74,6	67,2
	100	91,8	80,3
WV-8709	100	76,2	62,6
	100	77,7	63,1
	100	91,1	76,6

WV-1092	100	17,6	6,4
	100	19,8	6,8
	100	19,7	11,4

Tabela 13 Atividade de determinados oligonucleotídeos.

[911] Os oligonucleotídeos de HTT que compreendem a isoforma do tipo selvagem de um SNP foram construídos; os mesmos podem atuar como substitutos para oligonucleotídeos de HTT correspondentes que compreendem uma isoforma mutante de um SNP. Os oligonucleotídeos de HTT substitutos foram testados quanto à sua capacidade para realizar *knockdown* de HTT do tipo selvagem em neurônios do tipo selvagem (que não compreendem um alelo de HTT mutante), com o uso de absorção gimnótica.

[912] Os números indicam a % de HTT restante (em relação ao controle) em uma concentração de oligonucleotídeo de 10 μ M, com o uso de entrega gimnótica. 100,0 representaria 100% de nível de HTT (0% de *knockdown*) e 0,0 representaria 0% de nível de HTT (100% de *knockdown*).

WV-9692	118,9	107,5	102,9
WV-9693	99,9	107,9	110,3
WV-9679	65,3	61,9	63,5
WV-9660	92,6	86,3	94,4
WV-9661	99,2	78,2	99,3
WV-9662	84,6	89,7	92,2
WV-9663	94,7	83,8	91,2
WV-9664	109,2	109	103,3

WV-9665	102,1	100,1	102,7
WV-9666	106,6	99,6	90,1
WV-9667	90,4	100,4	95,2
WV-9668	93,5	93,3	89,6
WV-9669	100	95,1	106,7
WV-9491 (controle negativo)	106,2	87,8	95,9
Não Tratado	88,9	95,8	110

Tabela 14 Atividade de determinados oligonucleotídeos.

[913] Vários oligonucleotídeos de HTT, que são agentes de ssRNAi, que alvejam SNP rs362307 foram construídos e testados quanto à eficácia *in vitro*. Nesse ensaio de Luciferase Dupla, os oligonucleotídeos foram cotransfectados em células COS7 com plasmídeos que expressam HTT humano do tipo selvagem ou mutante.

[914] As concentrações de oligonucleotídeos usadas foram: 3 nM, 1 nM ou 0,33 nM.

[915] H₂O foi usada como um controle negativo.

[916] Números indicam a % de HTT restante (em relação ao controle) nas concentrações de oligonucleotídeo indicadas. 1,00 representaria 100% de mRNA de HTT restante (0,0% de *knockdown*); e 0,0 representará 0,0% de mRNA de HTT restante (100,0% de *knockdown*).

Knockdown de HTT de Tipo Selvagem

	3 nM	1 nM	0,33 nM
--	------	------	---------

H ₂ O	1,10	1,04	1,00	0,96	1,01	1,04
WV-1497	0,90	0,92	0,96	0,99	1,10	0,96
WV-2477	1,01	0,99	1,05	0,95	0,96	1,04
WV-10107	0,55	0,53	0,66	0,62	0,84	0,85
WV-10108	0,66	0,62	0,67	0,69	0,94	0,91
WV-10109	0,75	0,73	0,72	0,76	0,86	0,94
WV-10110	0,82	0,78	0,91	0,83	0,95	1,01
WV-10111	0,92	0,76	0,84	0,80	1,01	0,98
WV-10112	0,72	0,78	0,79	0,87	0,94	1,13
WV-10113	0,56	0,56	0,61	0,66	0,80	0,98
WV-10114	0,69	0,67	0,73	0,76	0,95	1,15
WV-10115	0,32	0,39	0,45	0,48	0,68	0,80
WV-10116	0,52	0,58	0,68	0,68	0,86	0,91
WV-10117	0,64	0,71	0,77	0,79	0,96	1,15
WV-10118	0,79	0,76	0,75	0,79	1,00	1,15
WV-10119	0,88	0,88	0,86	0,93	1,05	1,12

Knockdown de HTT mutante

	3 nM		1 nM		0,33 nM	
H ₂ O	1,16	1,07	1,09	1,07	1,13	1,02
WV-1497	0,64	0,58	0,92	0,94	0,99	0,97
WV-2477	1,02	0,98	1,00	1,00	1,00	1,00
WV-10107	0,42	0,41	0,59	0,55	0,79	0,78
WV-10108	0,52	0,52	0,69	0,69	0,86	0,88
WV-10109	0,53	0,61	0,66	0,72	0,84	0,90
WV-10110	0,78	0,77	0,87	0,83	0,91	0,89
WV-10111	0,77	0,75	0,95	1,00	1,06	0,98

WV-10112	0,73	0,74	0,92	0,84	0,96	0,96
WV-10113	0,53	0,55	0,71	0,74	0,84	0,86
WV-10114	0,67	0,64	0,85	0,84	0,86	0,95
WV-10115	0,31	0,33	0,49	0,43	0,68	0,73
WV-10116	0,55	0,59	0,77	0,76	0,93	0,98
WV-10117	0,67	0,63	0,80	0,79	1,00	1,02
WV-10118	0,72	0,67	0,91	0,87	1,02	1,09
WV-10119	0,84	0,86	0,96	0,95	1,05	1,08

Knockdown de HTT de Tipo Selvagem

	3 nM		1 nM		0,33 nM	
H ₂ O	0,98	0,97	1,01	1,06	1,02	0,97
WV-1497	0,84	0,82	1,04	0,93	1,03	0,96
WV-2477	1,07	0,93	1,03	0,97	1,00	1,00
WV-10120	0,68	0,70	0,85	0,90	0,96	0,68
WV-10121	0,71	0,74	0,91	0,83	0,87	0,94
WV-10122	0,67	0,61	0,82	0,91	0,96	0,90
WV-10123	0,60	0,64	0,79	0,84	0,88	0,90
WV-10124	0,69	0,74	0,83	0,88	1,04	1,04
WV-10125	0,84	0,85	0,97	0,98	1,01	1,14
WV-10126	0,78	0,80	1,01	0,99	0,96	0,95
WV-10127	0,46	0,41	0,65	0,62	0,81	0,92
WV-10128	0,75	0,76	1,03	0,97	1,10	1,08
WV-10129	0,81	0,86	0,95	1,03	0,96	1,09
WV-10130	0,85	0,87	1,03	1,01	1,04	1,15
WV-10131	0,74	0,77	0,96	1,00	1,10	1,19
WV-10132	0,65	0,64	0,92	0,86	1,08	1,03

Knockdown de HTT mutante

	3 nM		1 nM		0,33 nM	
H ₂ O	1,20	0,96	0,99	0,93	1,03	0,97
WV-1497	0,66	0,60	0,88	0,85	0,95	0,97
WV-2477	0,97	1,03	1,04	0,96	1,01	0,99
WV-10120	0,81	0,71	0,86	0,77	0,93	0,99
WV-10121	0,91	0,80	0,92	0,87	0,96	0,96
WV-10122	0,76	0,74	0,78	0,79	0,94	0,88
WV-10123	0,69	0,64	0,81	0,79	0,92	0,86
WV-10124	0,70	0,72	0,79	0,81	0,88	0,88
WV-10125	0,82	0,85	0,95	0,90	0,91	1,09
WV-10126	0,93	0,95	1,00	1,00	0,96	1,15
WV-10127	0,39	0,39	0,50	0,46	0,71	0,79
WV-10128	0,67	0,63	0,74	0,79	0,95	1,15
WV-10129	0,85	0,86	0,91	0,87	0,89	1,07
WV-10130	0,73	0,77	0,78	0,84	0,99	1,07
WV-10131	0,73	0,68	0,81	0,85	0,91	1,03
WV-10132	0,53	0,61	0,66	0,82	0,95	1,08

Knockdown de HTT de Tipo Selvagem

	3 nM		1 nM		0,33 nM	
WV-1497	0,61	0,60	0,64	0,60	0,75	0,76
WV-2477	0,99	1,01	1,01	0,99	1,00	1,00
WV-10133	1,13	1,07	0,98	0,97	0,95	0,99
WV-10134	0,88	0,85	0,87	0,89	1,02	0,93
WV-10135	0,54	0,58	0,66	0,68	0,79	0,77

WV-10136	0,74	0,76	0,79	0,77	0,93	0,93
WV-10137	0,77	0,68	0,74	0,71	0,81	0,84
WV-10138	1,04	1,03	0,94	0,90	0,99	0,99
WV-10139	1,01	1,02	0,80	0,95	0,93	0,96
WV-10140	0,90	0,91	0,85	0,88	1,00	1,03
WV-10141	0,97	1,01	0,88	0,88	1,02	0,99
WV-10142	0,86	0,83	0,80	0,82	0,88	1,04
WV-10143	0,78	0,73	0,79	0,70	0,89	1,15
WV-10144	0,68	0,70	0,73	0,63	0,90	0,99
WV-10145	1,12	0,97	0,92	0,90	0,93	0,99
WV-10146	1,20	1,14	1,00	1,10	1,10	1,14

Knockdown de HTT mutante

	3 nM		1 nM		0,33 nM	
WV-1497	0,99	0,97	0,79	0,77	0,92	0,93
WV-2477	1,08	0,92	0,96	1,04	0,97	1,03
WV-10133	1,87	1,65	1,26	1,36	1,20	1,18
WV-10134	1,09	1,05	0,92	0,91	0,92	0,95
WV-10135	0,70	0,65	0,56	0,65	0,79	0,76
WV-10136	0,99	0,84	0,72	0,80	0,93	0,88
WV-10137	0,83	0,87	0,63	0,68	0,79	0,73
WV-10138	1,18	1,20	0,92	1,01	1,02	0,97
WV-10139	1,66	1,44	1,16	1,18	1,16	1,22
WV-10140	1,51	1,40	1,12	1,08	1,08	1,13
WV-10141	1,68	1,57	1,46	1,13	1,19	1,17
WV-10142	1,21	1,19	0,95	0,90	1,03	0,94

WV-10143	1,20	1,06	0,99	0,96	1,19	1,08
WV-10144	1,15	1,09	0,83	0,80	0,93	0,98
WV-10145	1,69	1,51	1,23	1,17	1,13	1,10
WV-10146	1,74	1,65	1,21	1,12	1,13	1,13

Tabela 15 Atividade de determinados oligonucleotídeos.

[917] Vários oligonucleotídeos de HTT que compreendem padrões de estereoquímica diferentes e/ou modificações 2' diferentes (ou modelos dos mesmos) foram testados *in vitro* quanto à sua capacidade de realizar *knockdown* do HTT do tipo selvagem (wt) e o mutante (m) que corresponde ao SNP.

[918] Os resultados são mostrados abaixo. As células foram tratadas com oligonucleotídeos em concentrações de 3 nM ou 30 nM.

[919] Os dados adicionais foram gerados em relação a vários outros oligonucleotídeos de HTT revelados no presente documento.

[920] A potência de vários oligonucleotídeos de HTT que alvejam SNP rs362307 foi determinada *in vitro*, conforme medido por IC₅₀. A porcentagem de redução de mRNA de HTT mu também é fornecida. 0,0% representaria 100,0% de HTT restante (0,0% de *knockdown*) e 100,0 representaria 0,0% de HTT restante (100,0% de *knockdown*). Os dados são de réplicas e a média é mostrada. Essa e a próxima tabela representam dados compósitos derivados de múltiplos experimentos.

	WV-12544	WV-11972	WV-13628
% de <i>knockdown</i>	48%	61%	71%

total em 10 μ M			
IC ₅₀	9,8 μ M	8 μ M	3,3 μ M

[921] A potência de vários oligonucleotídeos de HTT para rs362273 também foi testada *in vitro*.

	WV-9679	WV-12282	WV-12283	WV-12284
% de <i>knockdown</i> total em 10 μ M	75%	51%	0%	49%
IC ₅₀	3,2 μ M	3848 nM	>10 μ M	4016 nM
Seletividade: % de redução de WT HTT		8% em 20 nM	0% em 20 nM	
Seletividade: % de redução de MU HTT		82% em 20 nM	48% em 20 nM	

% de *knockdown* total em 10 μ M indica a quantidade de redução de total HTT em neurônios derivados de iPSC humanos, em que ambos os alelos de HTT são do tipo selvagem.

IC₅₀ foi também determinada em neurônios derivados de iPSC humano.

A seletividade foi testada *in vitro* no ensaio repórter descrito no presente documento.

Tabela 16 Atividade de determinados oligonucleotídeos.

[922] Um experimento foi realizado para testar a atividade de vários oligonucleotídeos de HTT em camundongos BacHD 1 semana e 2 semanas (wk) pós-administração ICV de 1x100 μ g.

[923] Um objetivo foi confirmar o *knockdown* e explorar um curso de tempo de transcritos de HTT humano com vários oligonucleotídeos de HTT após injeções de ICV único em camundongos BACHD. Diversos oligonucleotídeos de HTT foram escolhidos com base em sua atividade robusta em ensaios *in vitro* (neurônios iCell); WV-9679 foi usado como controle positivo. Os oligonucleotídeos de HTT testados tiveram modelos de estereoquímica diferentes, e alguns compreendem uma ou mais ligações internucleotídicas não negativamente carregadas. Knockdown de HTT foi testado no hipocampo, córtex e corpo estriado.

[924] Animais usados: Camundongos BACHD, 8-12 semanas de idade, 6 grupos, 36 camundongos; Método: Canulação ICV; injeções ICV de PBS ou oligonucleotídeo de HTT no Dia 1 em animais acordados; Necrópsia 1 e 2 semanas após a dosagem. Para Necrópsia: perfusão de corpo inteiro com PBS; remover medula espinhal (análise PK e PD); dissecar um hemisfério (córtex, hipocampo, corpo estriado) em tubos Eppendorf de 2 ml, congelar instantaneamente (análise PK e PD); e segundo hemisfério também dissecado e congelado instantaneamente para PK e PD.

Grupos de animais:

Grupo	Artigo de Teste	Dose	Regime de Dosagem	Volume de Dose	Nº de camundongos
1	PBS	NA	ICV, dia 1	2,5 ml	6

2	WV-9679	1 x 100 mg	ICV, dia 1	2,5 ml	6
3	WV-15080	1 x 100 mg	ICV, dia 1	2,5 ml	6
4	WV-14914	1 x 100 mg	ICV, dia 1	2,5 ml	6
5	WV-12282	1 x 100 mg	ICV, dia 1	2,5 ml	6
6	WV-12284	1 x 100 mg	ICV, dia 1	2,5 ml	6

[925] Todos os foram camundongos BachHD, com idade de 8-12 semanas (wks). A necrópsia foi realizada no Dia 8 e 15 para todos os grupos.

[926] Os resultados são mostrados abaixo.

[927] Córtex, 2 x 50 µg. Os números indicam hHTT (HTT humano ou hHD)/TUBB3, em relação a PBS. 1,0 representaria 100% de nível de HTT (0% de *knockdown*) e 0,0 representaria 0% de nível de HTT (100% de *knockdown*).

PBS	WV-9679	WV-15080	WV-14914	WV-12282	WV-12284
0,763		0,638	0,925	0,705	1,124
1,199	0,314	0,589	0,493	1,179	0,775
1,174	0,776	0,629		1,083	
0,856	0,481	0,496	0,665	1,139	0,863
	0,919	0,647	0,802	1,113	0,769
		0,415	0,891	1,043	1,155

[928] Hipocampo, 2 x 50 µg. Os números indicam hHTT (HTT humano)/TUBB3, em relação a PBS. 1,0 representaria 100% de nível de HTT (0% de *knockdown*) e 0,0 representaria 0% de nível de HTT (100% de *knockdown*).

PBS	WV-9679	WV-15080	WV-14914	WV-12282	WV-12284
1,069		0,759	1,059	0,657	2,129
1,095	0,613	1,649	0,594	0,753	2
1,108	0,743	0,958		0,996	
0,732	0,643	1,018	0,638	0,886	1,327
	1,094	0,689	0,733	1,106	1,394
		0,362	0,911	1,014	1,184

[929] Corpo estriado, 2 x 50 µg. Os números indicam hHTT (HTT humano)/TUBB3, em relação a PBS. 1,0 representaria 100% de nível de HTT (0% de *knockdown*) e 0,0 representaria 0% de nível de HTT (100% de *knockdown*).

PBS	WV-9679	WV-15080	WV-14914	WV-12282	WV-12284
0,905		0,788	1,072	0,609	1,156
1,093	0,437	0,794	0,56	1,244	0,945
1,227	1,087	0,705		0,965	
0,786	0,674	0,905	0,71	1,261	0,739
	0,755	0,594	1,005	1,028	0,91
		0,52	1,049	1,171	1,082

Tabela 17 Atividade de determinados oligonucleotídeos.

[930] Vários oligonucleotídeos a qualquer um de diversos SNPs de HTT foram testados para *knockdown* de HTT em

iNeurons de paciente 100 ou paciente 1279 [também designado Pt100 (ou Pt 100) ou Pt01279 (ou Pt 1279), respectivamente]. Oligonucleotídeos foram distribuídos gimnoticamente em 10 uM, e as células foram testadas no Dia 7. Números representam % de HTT restante, em que 100,0 representaria 100,0% de HTT restante (0,0% de *knockdown*) e 0,0% representaria 0,0% de HTT restante (100,0% de *knockdown*). A porcentagem de tubulina (Média de TUBB) também foi determinada, em que tubulina é um gene de manutenção para células neurais, e uma diminuição significativa em tubulina pode sugerir, entre diversas possibilidades, toxicidade mediada por um oligonucleotídeo. Se dois tipos de célula foram usados, a Média de TUBB representa a média através de tipos de célula. Réplicas foram realizadas e, em vários casos, números representam resultados de réplicas individuais ou média de réplicas. As razões de HTT/Tubulina podem ser calculadas de dados apresentados no presente documento. Em vários experimentos (incluindo dados não mostrados) com oligonucleotídeos de HTT e oligonucleotídeos de controle negativo foram usados, incluindo: WV-975, WV-975, WV-993, WV-993, WV-1061, WV-1061, WV-1062, WV-1062, WV-1063, WV-1063, WV-1064, WV-1064, WV-1065, WV-1065, WV-1066, WV-1066, cada um dos quais também é descrito no documento WO2017/192664.

[931] Vários oligonucleotídeos para SNP de HTT rs362331 foram testados para *knockdown* de WT HTT em iNeurons de paciente 100 ou paciente 1279, os quais são ambos homozigotos para WT HTT nesse SNP. WV-993, que não alveja HTT, foi usado como um controle negativo. Oligonucleotídeos foram distribuídos em 10 uM, e as células foram testadas no Dia 7. Números representam % de HTT restante, em que 100,0 representaria 100,0% de HTT

restante (0,0% de *knockdown*) e 0,0% representaria 0,0% de HTT restante (100,0% de *knockdown*). A porcentagem de tubulina (média de TUBB) também foi determinada, em que 100,0 representaria 100,0% de tubulina restante e 0,0% representaria 0,0% de tubulina restante. A razão de HTT/tubulina pode ser calculada a partir dos dados apresentados.

Oligonucleotídeo	% de HTT restante (Pt 100)	% de HTT restante (Pt 1279)	% de HTT restante (Pt 1279)	Média de TUBB
WV-993	89,00			101,0
WV-8710	121	103,4	102,5	81,9
WV-8711	80	107,2	108,1	100,6
WV-8712	98,00	97,00	97,10	97,2
WV-8713	112	100,4	85,9	83,7

Tabela 18 Atividade de determinados oligonucleotídeos.

[932] Vários oligonucleotídeos para SNP de HTT rs362307 foram testados para *knockdown* de WT HTT em iNeurons de paciente 100 ou paciente 1279, os quais foram homocigotos para WT HTT nesse SNP. WV-993 foi o controle negativo. Oligonucleotídeos foram distribuídos em 10 uM, e as células foram testadas no Dia 7. Números representam % de HTT restante, em que 100,0 representaria 100,0% de HTT restante (0,0% de *knockdown*) e 0,0% representaria 0,0% de HTT restante (100,0% de *knockdown*). A porcentagem de tubulina (média de TUBB) também foi determinada, em que 100,0 representaria 100,0% de tubulina restante e 0,0%

representaria 0,0% de tubulina restante. A razão de HTT/tubulina também é mostrada. WV-9679 é um controle positivo.

Oligonucleotídeo	% de HTT restante (Pt 100)	% de HTT restante (Pt 100)	% de HTT restante (Pt 1279)	% de HTT restante (Pt 1279)	Média de TUBB
WV-9660	84,00	86,6		85,30	111,2
WV-9661	78,00	86,8		84,10	114,2
WV-9662	75,00	86,7		82,10	122,3
WV-9663	99,00	89,9		142,60	94,8
WV-9664	88,00	92,6		78,60	115,3
WV-9665	88,00	74,9		69,80	123,8
WV-9666	80,00	73,8	75,00	76,10	110,9
WV-9667	88,00	77,5		79,60	103,6
WV-9668	79,00			83,50	105,5
WV-9669	92,00			85,00	102,1
WV-9679	31,00	26,00	26,00	24,00	106,0
WV-9692		93,8			
WV-9693		90,2			
WV-10767	117		101,4		90,8
WV-10768	113		101,4		87,2
WV-10769	103		88,2	72,667	111,4
WV-10770	112		109		97,2
WV-10771	116		81,7		103,2
WV-10772	101		84,1	88	97,9
WV-10773	90		70,2	84,333	83,8
WV-10774	95		88,4	93,333	111,6
WV-10775	106		89,7	102,67	99,9

WV-10776	103		92,6	75	106,7
----------	-----	--	------	----	-------

Tabela 19 Atividade de determinados oligonucleotídeos.

[933] Vários oligonucleotídeos de HTT que alvejam um sítio intrônico foram testados para *knockdown* de WT HTT em iNeurons de Pt 100. Oligonucleotídeos foram distribuídos em 10 uM, e as células foram testadas no Dia 7. Números representam % de HTT restante, em que 100,0 representaria 100,0% de HTT restante (0,0% de *knockdown*) e 0,0% representaria 0,0% de HTT restante (100,0% de *knockdown*).

Oligonucleotídeo	% de HTT restante	Média de TUBB
WV-10783	82,10	81,0
WV-10784	87,17	86,0
WV-10785	77,53	87,0
WV-10786	53,38	87,0
WV-10787	36,87	87,0
WV-10788	56,58	82,0
WV-10789	63,06	83,0
WV-10790	30,97	145,0
WV-10791	36,41	87,0
WV-10792	76,81	84,0
WV-10793	79,19	84,0
WV-10794	73,39	82,0
WV-10795	62,56	75,0
WV-10796	81,88	80,0

WV-10797	87,05	78,0
WV-10798	102,25	183,0
WV-10799	88,71	72,0
WV-10800	73,03	73,0
WV-10801	77,69	72,0
WV-10802	86,23	72,0
WV-10803	90,21	68,0
WV-10804	81,70	68,0
WV-10805	82,73	68,0
WV-10806	47,05	153,0
WV-10807	94,38	59,0
WV-10808	72,58	61,0
WV-10809	88,83	58,0
WV-10810	52,76	57,0
WV-10811	45,59	62,0
WV-10812	78,79	62,0
WV-10813	80,48	55,0
WV-10814	107,64	67,0
WV-10815	58,19	84,0
WV-10816	73,74	96,0
WV-10817	97,23	86,0

Tabela 20 Atividade de determinados oligonucleotídeos.

[934] Vários oligonucleotídeos para SNP de HTT rs362099 foram testados para *knockdown* de HTT em iNeurons de paciente 100, os quais foram mu/WT HTT heterozigoto nesse SNP. Oligonucleotídeos foram distribuídos em 10 uM, e as células foram

testadas no Dia 7. Números representam % de HTT restante, em que 100,0 representaria 100,0% de HTT restante (0,0% de *knockdown*) e 0,0% representaria 0,0% de HTT restante (100,0% de *knockdown*). A porcentagem de tubulina (média de TUBB) também foi determinada, em que 100,0 representaria 100,0% de tubulina restante e 0,0% representaria 0,0% de tubulina restante.

Oligonucl eotídeo	% de HTT restante					Média de TUBB
WV-10889	96,59	103,68				92,0
WV-10890	94,85	84,14				92,5
WV-10891	79,60	78,04				91,0
WV-10892	83,30	115,62				79,5
WV-10893	83,27	90,19				95,5
WV-10894	98,27	81,01				91,0
WV-10895	86,38	85,12				93,5
WV-10896	103,00	108,97				106,0
WV-10897	102,60					93,0
WV-10898	100,80					120,0
WV-10899	100,80					97,0
WV-10900	112,50			87,00		95,0
WV-10901	106,60			86,67		98,0
WV-10902	106,90			94,67		92,0
WV-10903	112,70			87,00		86,0
WV-10904				77,50		
WV-10905		106,37		85,50	79,591	67,0
WV-10906		106,33		76,00	89,22	71,0
WV-10907		103,23		90,00	89,914	71,0

WV-10908		97,70		86,33	85,346	72,0
WV-10909		95,65	38,00		60,565	71,0
WV-10910		107,11	58,67		65,181	62,0
WV-10911		87,51	62,67		61,746	71,0
WV-10912		104,08	50,33		55,179	69,0
WV-10913		89,75	67,00		52,708	99,0
WV-10914		102,61	65,00		73,359	90,0
WV-10915		102,22	68,33		85,568	90,0
WV-10916			77,67		79,987	
WV-10917			53,00		65,398	
WV-10918			52,67		63,903	
WV-10919			63,00		41,534	
WV-10920			71,00		57,478	
WV-10921			77,00			
WV-10922			82,33			
WV-10923			66,00			
WV-10924			78,33			
WV-10925			81,67			
WV-10926			76,33			
WV-10927			69,67			
WV-10928			64,00			
WV-10929			72,33			
WV-10930			72,67			
WV-10931			68,00			
WV-10932			71,00			
WV-10933			63,33			
WV-10934			79,67			

WV-10935			80,00			
WV-10936			83,33			
WV-10937			76,33			
WV-10938			71,33			

Tabela 21 Atividade de determinados oligonucleotídeos.

[935] Vários oligonucleotídeos para SNP de HTT rs262273 foram testados para *knockdown* de HTT em iNeurons de paciente 100, os quais foram mu/WT HTT heterozigoto nesse SNP. Oligonucleotídeos foram distribuídos em 10 uM, e as células foram testadas no Dia 7. Números representam % de HTT restante, em que 100,0 representaria 100,0% de HTT restante (0,0% de *knockdown*) e 0,0% representaria 0,0% de HTT restante (100,0% de *knockdown*). A porcentagem de tubulina (média de TUBB) também foi determinada, em que 100,0 representaria 100,0% de tubulina restante e 0,0% representaria 0,0% de tubulina restante.

Oligonucleotídeo	% de HTT restante		Média de TUBB
WV-10939		79	
WV-10940		85,667	
WV-10941		87,667	
WV-10942		85,667	
WV-10943		83	
WV-10944		87,667	
WV-10945		103,33	
WV-10946		85,667	
WV-10947		89	

WV-10948		100	
WV-10949		87,33	
WV-10950		89,33	
WV-10951		85,67	
WV-10952		87,00	
WV-10953		98,33	
WV-10954		84,00	
WV-10955		89,67	
WV-10956		91,33	
WV-10957		95,33	
WV-10958		99,00	
WV-10959		85,67	
WV-10960		86,67	
WV-10961	89,45	94,67	101,0
WV-10962	75,34	84,33	112,0
WV-10963	75,24	74,00	99,0
WV-10964	68,61	93,33	113,0
WV-10965	88,78	88,00	107,0
WV-10966	85,53	72,67	99,0
WV-10967	86,10	75,00	97,0
WV-10968	100,20	102,67	130,0
WV-10969	84,94	85,67	111,0
WV-10970	74,07	86,67	115,0
WV-10971	102,20	94,67	105,0
WV-10972	92,82	84,33	104,0
WV-10973	95,42	98,00	106,0
WV-10974	85,78	86,33	111,0

WV-10975	92,04	92,33	107,0
WV-10976	95,37	90,00	149,0
WV-10977	76,34	90,33	111,0
WV-10978	80,07	83,00	112,0
WV-10979	81,21		113,0
WV-10980	82,57		108,0
WV-10981	89,97		110,0
WV-10982	86,80		108,0
WV-10983	83,88		111,0
WV-10984	88,13		152,0
WV-10985	92,10		103,0
WV-10986	90,18		101,0
WV-10987	85,91		99,0
WV-10988	93,68		97,0

Tabela 22 Atividade de determinados oligonucleotídeos.

[936] Vários oligonucleotídeos para SNP de HTT rs362272 foram testados para *knockdown* de HTT em iNeurons de paciente 100, os quais foram mu/WT HTT heterozigoto nesse SNP. Oligonucleotídeos foram distribuídos em 10 uM, e as células foram testadas no Dia 7. Números representam % de HTT restante, em que 100,0 representaria 100,0% de HTT restante (0,0% de *knockdown*) e 0,0% representaria 0,0% de HTT restante (100,0% de *knockdown*). A porcentagem de tubulina (média de TUBB) também foi determinada, em que 100,0 representaria 100,0% de tubulina restante e 0,0% representaria 0,0% de tubulina restante.

Oligonucleotíd	% de	HTT	Média de TUBB
----------------	------	-----	---------------

eo	restante	
WV-10989	92,61	94,0
WV-10990	92,96	100,0
WV-10991	99,68	95,0
WV-10992	106,20	133,0
WV-10993	88,87	104,0
WV-10994	92,11	106,0
WV-10995	91,35	114,0
WV-10996	92,87	106,0
WV-10997	91,57	109,0
WV-10998	100,90	100,0
WV-10999	101,60	97,0
WV-11000	105,70	151,0
WV-11001	85,16	111,0
WV-11002	82,54	110,0
WV-11003	95,20	99,0
WV-11004	123,70	81,0
WV-11005	98,35	100,0
WV-11006	97,02	99,0
WV-11007	97,35	101,0
WV-11008	109,10	148,0
WV-11009	90,89	109,0
WV-11010	81,30	110,0
WV-11011	87,92	101,0
WV-11012	84,15	104,0
WV-11013	95,77	100,0
WV-11014	90,80	103,0

WV-11015	94,09	100,0
WV-11016	111,30	139,0
WV-11017	98,77	103,0
WV-11018	85,58	110,0
WV-11019	95,30	106,0
WV-11020	93,13	79,0
WV-11021	92,19	103,0
WV-11022	94,71	99,0
WV-11023	94,61	95,0
WV-11024	102,00	136,0
WV-11025	104,80	99,0
WV-11026	100,80	106,0
WV-11027	104,00	97,0
WV-11028	96,19	99,0
WV-11029	96,26	103,0
WV-11030	92,74	96,0
WV-11031	99,19	98,0
WV-11032	107,70	125,0
WV-11033	103,60	103,0
WV-11034	101,20	103,0
WV-11035	104,40	100,0
WV-11036	101,00	91,0
WV-11037	99,55	100,0
WV-11038	96,60	93,0

Tabela 23 Atividade de determinados oligonucleotídeos.

[937] Vários oligonucleotídeos para SNP de HTT rs362307 foram testados para *knockdown* de HTT em iNeurons de paciente 1279, os quais foram WT HTT homozigoto nesse SNP. Oligonucleotídeos foram distribuídos em 10 uM, e as células foram testadas no Dia 7. Números representam % de HTT restante, em que 100,0 representaria 100,0% de HTT restante (0,0% de *knockdown*) e 0,0% representaria 0,0% de HTT restante (100,0% de *knockdown*). A porcentagem de tubulina (média de TUBB) também foi determinada, em que 100,0 representaria 100,0% de tubulina restante e 0,0% representaria 0,0% de tubulina restante.

Oligonucleotídeo	% de HTT restante		Média de TUBB
WV-11534	85,7	109,19	114,6
WV-11535	89,6	86,905	105,3
WV-11536	80,9	70,49	115,2
WV-11537	77,2	74,396	120,9
WV-11538	75,1	75,667	121,5
WV-11539	80,6	77,643	132,2
WV-11540	74,3	74,064	135,6
WV-11541	65,3	80,982	114,4
WV-11542	65,1	96,223	114,5
WV-11543	70,8	96,887	116,2

Tabela 24 Atividade de determinados oligonucleotídeos.

[938] Vários oligonucleotídeos para SNP de HTT rs362331 foram testados para *knockdown* de HTT em iNeurons de paciente 1279, os quais foram WT HTT homozigoto nesse SNP.

Oligonucleotídeos foram distribuídos em 10 uM, e as células foram testadas no Dia 7. Números representam % de HTT restante, em que 100,0 representaria 100,0% de HTT restante (0,0% de *knockdown*) e 0,0% representaria 0,0% de HTT restante (100,0% de *knockdown*). A porcentagem de tubulina (média de TUBB) também foi determinada, em que 100,0 representaria 100,0% de tubulina restante e 0,0% representaria 0,0% de tubulina restante.

Oligonucleotídeo	% de HTT restante	Média de TUBB
WV-11548	87,8	108,4
WV-11549	73,2	118,9
WV-11550	96,0	131,9
WV-11551	84,3	140,6
WV-11552	70,2	92,6
WV-11553	77,2	101,0
WV-11554	78,4	90,1
WV-11555	121,1	74,4
WV-11556	72,7	116,5
WV-11557	79,2	134,9
WV-11558	102,7	115,2
WV-11559	77,2	112,9
WV-11560	95,3	100,9
WV-11561	91,8	105,5
WV-11562	70,1	114,5
WV-11563	78,3	83,0
WV-11564	93,8	109,6
WV-11565	87,1	124,1
WV-11566	91,1	125,8

Tabela 25 Atividade de determinados oligonucleotídeos.

[939] Vários oligonucleotídeos para SNP de HTT rs362307 foram testados para *knockdown* de HTT em iNeurons (de Pt 100 ou Pt 1279), os quais foram WT HTT homocigoto nesse SNP em ambos os tipos de célula. Oligonucleotídeos foram distribuídos em 10 uM, e as células foram testadas no Dia 7. Números representam % de HTT restante, em que 100,0 representaria 100,0% de HTT restante (0,0% de *knockdown*) e 0,0% representaria 0,0% de HTT restante (100,0% de *knockdown*). A porcentagem de tubulina (média de TUBB) também foi determinada, em que 100,0 representaria 100,0% de tubulina restante e 0,0% representaria 0,0% de tubulina restante.

Oligonucleotídeo	% de HTT restante (Pt 100)	% de HTT restante (Pt 1279)	Média de TUBB
WV-11968	74,1	80,2	100,1
WV-11969	67,4	61,6	118,0
WV-11970	61,0	57,4	116,9
WV-11971	52,1	54,9	123,9
WV-11972	49,2	45,6	123,3
WV-11973	55,9	55,7	110,3
WV-11974	60,2	58,2	108,4
WV-11975	74,6	67,5	91,2
WV-11976	50,5	53,5	106,3
WV-11977	60,8	57,6	117,7
WV-11988	72,2	75,7	105,2

WV-11989	66,9	58,5	96,1
WV-11990	61,6	59,8	121,3
WV-11991	70,3	66,6	109,6
WV-11992	59,8	67,1	109,6
WV-11993	63,1	55,3	93,2
WV-11994	58,6	71,3	92,5
WV-11995	63,5	69,9	88,4
WV-11996	54,3		73,8
WV-11997	59,4	73,1	88,4
WV-11998	75,7	86,6	90,2
WV-11999	79,9	70,9	90,1
WV-12000	69,4	68,9	116,7
WV-12001	69,0	65,4	95,5
WV-12002	58,6	No data	80,5
WV-12003	69,3	No data	84,8
WV-12004	71,1	No data	93,6
WV-12005	68,4	No data	87,3
WV-12006	56,9	No data	86,7
WV-12007	73,5	No data	81,4

Tabela 26 Atividade de determinados oligonucleotídeos.

[940] Vários oligonucleotídeos para SNP de HTT rs262273 foram testados para *knockdown* de HTT em iNeurons de paciente 1279, os quais são homozigotos para rs262273 mutante. Oligonucleotídeos foram distribuídos em 10 uM, e as células foram testadas no Dia 7. Números representam % de HTT restante, em que 100,0 representaria 100,0% de HTT restante (0,0% de *knockdown*) e

0,0% representaria 0,0% de HTT restante (100,0% de *knockdown*). A porcentagem de tubulina (média de TUBB) também foi determinada, em que 100,0 representaria 100,0% de tubulina restante e 0,0% representaria 0,0% de tubulina restante.

Oligonucleotídeo	% de HTT restante	Média de TUBB
WV-12425	108,8	86,4
WV-12426	91,0	108,9
WV-12427	86,4	106,8
WV-12428	87,0	101,5
WV-12429	93,4	110,6
WV-12430	91,3	118,6
WV-12431	86,7	113,4
WV-12432	104,1	89,1
WV-12433	104,7	76,2
WV-12434	115,2	100,7
WV-12435	101,5	122,5
WV-12436	91,6	115,1
WV-12437	86,4	121,9
WV-12438	89,5	124,2
WV-12258	86,7	105,6
WV-12259	66,3	99,9
WV-12260	74,9	76,4
WV-12261	57,3	111,2
WV-12262	67,3	93,0
WV-12263	93,0	93,2
WV-12264	63,0	104,1

WV-12265	52,9		97,7
WV-12266	88,9		99,2
WV-12267	108,5		92,4
WV-12278	89,6	100,70	78,9
WV-12279	59,9	89,50	70,1
WV-12280	74,2	96,50	68,9
WV-12281	45,3	60,20	81,8
WV-12282	48,5	66,70	64,1
WV-12283	104,6	112,30	44,5
WV-12284	51,4	46,90	102,6
WV-12285	58,6	86,60	70,8
WV-12286	71,5	103,80	55,2
WV-12287	89,9	103,30	83,4

Tabela 27 Atividade de determinados oligonucleotídeos.

[941] Vários oligonucleotídeos para SNP de HTT rs362307 foram testados para *knockdown* de HTT em [yh'=8]9 de paciente 100, os quais foram WT HTT homozigoto nesse SNP. Oligonucleotídeos foram distribuídos em 10 uM, e as células foram testadas no Dia 7. Números representam % de HTT restante, em que 100,0 representaria 100,0% de HTT restante (0,0% de *knockdown*) e 0,0% representaria 0,0% de HTT restante (100,0% de *knockdown*). A porcentagem de tubulina (média de TUBB) também foi determinada, em que 100,0 representaria 100,0% de tubulina restante e 0,0% representaria 0,0% de tubulina restante. Controles negativos: WV-12889; WV-12890; WV-12891; e WV-12892, os quais não alvejam

esse SNP. WV-12543 também foi usado, o qual alveja SNP de HTT rs362331.

	% de HTT restante			Média de TUBB
WV-12288		101,6		125,0
WV-12289		74,7		127,0
WV-12290		84,1		130,1
WV-12291		90,0		125,6
WV-12292		89,5		129,1
WV-12293		102,1		120,6
WV-12294		83,4		114,2
WV-12295		108,8		113,9
WV-12296		93,5		131,8
WV-12297		89,2		133,8
WV-12298		109,6		135,0
WV-12299		105,3		136,7
WV-12300		94,3		132,5
WV-12301		98,3		125,3
WV-12302		91,6		127,5
WV-12889		92,4		141,2
WV-12891		93,6		137,8
WV-12892		93,4		135,5
WV-12543	84,2	78,6	64,9	91,8
WV-12544	60,3	56,9	46,9	105,6
WV-13625		60,5	56,1	110,7
WV-13626		42,7	33,9	109,6

WV-13627		36,8	25,4	108,6
WV-13628		34,9	22,8	103,0
WV-13629		43,1	36,4	106,6
WV-13630		49,8	59,2	89,2
WV-13631		42,0	33,5	102,9
WV-13632		69,6	55,3	84,5
WV-13633		56,0	43,1	120,2
WV-13634		64,1	50,6	103,2
WV-13635		67,9	52,5	100,1
WV-13646		63,1	50,5	87,2
WV-13647		63,0	48,0	93,5
WV-13648		52,1	44,2	93,6
WV-13649		48,4	34,2	97,4
WV-13650		49,6	48,7	105,9
WV-13651		55,3	49,8	111,4
WV-13652		55,9	40,4	94,3
WV-13653		64,9	55,6	86,6
WV-13654		62,7	61,6	87,6
WV-13655		67,8	54,9	90,0
WV-13656		65,3	64,2	83,8
WV-13667		73,7	61,9	87,8
WV-11972		35,6	33,9	95,2

Tabela 28 Atividade de determinados oligonucleotídeos.

[942] Vários oligonucleotídeos de HTT foram testados, os quais alvejam SNP rs362273, mas que têm modelos de estereoquímica diferentes (por exemplo, posições de um

fosforotioato diferentes na configuração *Rp*, flanqueadas por fosforotioato na configuração *Sp* no núcleo).

[943] Esse teste de potência foi realizado em iCell Neurons, os quais são homozigotos para o SNP.

[944] Os números indicam a % de HTT restante em uma concentração de oligonucleotídeo de 10 uM. 100,0 representaria 100,0% de HTT restante (0,0% de *knockdown*) e 0,0 representaria 0,0% de HTT restante (100,0% de *knockdown*). Os dados de réplicas e média são mostrados.

Oligonucleotídeo	% restante a 10 uM		média
WV-12278	101	90	96
WV-12279	89	60	75
WV-12280	97	74	86
WV-12281	60	45	53
WV-12282	67	48	58
WV-12283	112	105	109
WV-12284	47	51	49
WV-12285	87	59	73
WV-12286	104	72	88
WV-12287	103	90	97
WV-12258		87	
WV-12259		66	
WV-12260		75	
WV-12261		57	
WV-12262		67	
WV-12263		93	
WV-12264		63	

WV-12265		53	
WV-12266		89	
WV-12267		98	
WV-15077	~63	~47	~55

Tabela 29 Atividade de determinados oligonucleotídeos.

[945] Oligonucleotídeos de HTT foram testados quanto à seletividade nas células COS7 com o ensaio de Luciferase Dupla.

[946] A concentração de oligonucleotídeo usada é mostrada como 10^{-10} em M. WV-12282 mostrou uma seletividade de aproximadamente 17 vezes (*knockdown* preferencial de μ HTT em comparação com wt HTT), e WV-12284 mostrou uma seletividade de aproximadamente 3 vezes. "wt" indica *knockdown* do alelo de wt HTT e "mt" indica o *knockdown* do alelo de HTT mutante. Números são relativos ao controle.

[947] Números indicam a % de HTT restante (em relação ao controle) nas concentrações de oligonucleotídeo indicadas. 1,0 representaria 100,0% de HTT restante (0,0% de *knockdown*) e 0,0 representaria 0,0% de HTT restante (100,0% de *knockdown*). Os dados são de réplicas e a média é mostrada.

Conc.	WV-12282 wt			
-				
7,69897	0,674	0,725	0,713	0,814
-8	0,803	0,852	0,902	0,983
-				
8,30103	0,800	0,889	0,905	0,966

-				
8,60206	0,950	0,959	0,981	0,851
-				
8,90309	0,923	0,979	1,045	0,967
-				
9,20412	0,998	1,001	0,998	0,973
-				
9,50515	1,030	0,985	1,031	0,999
-				
9,80618	0,868	1,008	0,864	1,178
-				
10,1072	0,835	1,036	0,898	1,069

Conc .	WV-12282 mt			
-7,69897	0,083	0,093	0,093	0,080
-8	0,234	0,189	0,262	0,205
-8,30103	0,418	0,357	0,496	0,353
-8,60206	0,647	0,501	0,675	0,521
-8,90309	0,744	0,671	0,811	0,654
-9,20412	0,839	0,801	0,955	0,722
-9,50515	0,902	0,839	0,918	0,861
-9,80618	0,879	0,953	1,005	0,912
-10,1072	0,940	1,188	0,981	0,998

Conc .	WV-12284 wt			
-7,69897	0,374	0,357	0,406	0,361
-8	0,695	0,615	0,716	0,728

-8,30103	0,928	0,863	0,921	0,972
-8,60206	1,071	1,019	0,879	0,932
-8,90309	0,976	0,957	1,002	1,039
-9,20412	1,058	1,068	0,971	0,998
-9,50515	1,131	1,027	0,986	1,142
-9,80618	1,028	1,123	0,931	1,250
-10,1072	1,016	1,050	0,948	1,012

Conc .	WV-12284 mt			
-				
7,69897	0,093	0,102	0,092	0,088
-8	0,271	0,228	0,298	0,286
-				
8,30103	0,523	0,451	0,470	0,483
-				
8,60206	0,678	0,642	0,711	0,665
-				
8,90309	0,829	0,783	0,993	0,729
-				
9,20412	0,855	0,909	0,926	0,897
-				
9,50515	0,930	0,919	0,933	0,918
-				
9,80618	0,921	0,950	1,108	0,987
-				
10,1072	0,978	1,023	1,003	0,999

Tabela 30 Atividade de determinados oligonucleotídeos.

[948] Vários oligonucleotídeos de HTT foram testados para knockdown de HTT.

[949] Vários oligonucleotídeos alvejam SNP rs362273, mas compreendem modificações 2' de açúcar diferentes nas asas 5' e 3' (em que algumas têm um formato assimétrico), e modelos de estereoquímica diferentes na região de núcleo.

[950] Esse teste de potência foi realizado em iCell Neurons, os quais são homozigotos para o SNP.

[951] Os números indicam a % de HTT restante (em relação ao controle) em uma concentração de oligonucleotídeo de 10 uM. 100,0 representaria 100,0% de HTT restante (0,0% de *knockdown*) e 0,0 representaria 0,0% de HTT restante (100,0% de *knockdown*). Os dados são de réplicas e a média é mostrada.

Oligonucleotídeo	% de HTT restante 10 10 uM
WV-14092	68
WV-14093	76
WV-14094	82
WV-14095	75
WV-14096	61
WV-14097	73
WV-14098	59
WV-14099	59
WV-14100	55
WV-14101	54
WV-12425	109
WV-12426	91

WV-12427	86
WV-12428	87
WV-12429	93
WV-12430	91
WV-12431	87
WV-12432	104
WV-12433	105
WV-12434	115
WV-12435	102
WV-12436	92
WV-12437	86
WV-12438	90
WV-12282	67/48, ave. 58%

Tabela 31 Atividade de determinados oligonucleotídeos.

[952] Vários oligonucleotídeos de HTT que compreendem uma ou mais ligações internucleotídicas não negativamente carregadas foram testadas. Esse teste para determinar IC50 foi realizado em iCell Neurons, os quais são homozigotos para o SNP.

Oligonucleotídeo	IC50 nM
WV-17776	474nM
WV-17777	3301nM
WV-17778	1186nM
WV-17779	1317nM
WV-17780	1504nM

WV-17781	992nM
WV-17782	467nM
WV-14914	861nM
WV-14915	3970nM
WV-15079	4042nM
WV-15080	696nM
WV-17783	IC50 >10uM
WV-17784	IC50 >10uM
WV-17785	IC50 >10uM
WV-17786	IC50 >10uM
WV-17787	IC50 >10uM
WV-17788	IC50 >10uM
WV-17789	IC50 >10uM
WV-17790	IC50 >10uM
WV-17791	IC50 >10uM
WV-17792	IC50 >10uM
WV-17793	IC50 >10uM
WV-17794	IC50 >10uM
WV-17795	IC50 >10uM
WV-17796	IC50 >10uM
WV-17797	IC50 >10uM
WV-17798	IC50 >10uM
WV-17799	IC50 >10uM
WV-17780	IC50 >10uM

Tabela 32 Atividade de determinados oligonucleotídeos.

[953] Vários oligonucleotídeos de HTT foram testados quanto à seletividade no ensaio de Luciferase Dupla.

[954] As células foram transfectadas com plasmídeo repórter e ASO a partir de 20 nM com uma série de diluição de 2 vezes de 11 pontos. Os dados foram coletados 2 dias depois. IC50 foi derivada dos ajustes de curva na próxima lâmina. As moléculas geralmente muito similares umas às outras, com vezes de mudança mais altas em WV-17782, assim como >75% de KD de mutante e apenas 25% de KD de wt a 5 nM.

[955] Nessa tabela: Os números indicam a % de *knockdown* de HTT (em relação ao controle) em uma concentração de oligonucleotídeo de 5 uM. 0,0 representaria 100,0% de HTT restante (0,0% de *knockdown*) e 100,0 representaria 0,0% de HTT restante (100,0% de *knockdown*). Os dados são de réplicas e a média é mostrada.

	IC50			% de KD a 5 nM	
	wt IC50	mt IC50	vezes de mudança	wt	mt
WV-17776	1,029E-08	1,952E-09	5,3	31	74
WV-17777	1,13E-08	1,49E-09	7,6	31	84
WV-17778	1,033E-08	1,71E-09	6	30	83
WV-17779	1,018E-08	1,549E-09	6,6	28	85
WV-17780	9,634E-09	1,139E-09	8,5	36	88
WV-17781	1,13E-08	1,53E-09	7,4	26	85
WV-17782	1,141E-08	1,311E-09	8,7	25	82
WV-15078	1,562E-09	9,127E-10	1,7	82	89

WV-14914	3,72e-8	3,27e-9	11,5		
----------	---------	---------	------	--	--

Tabela 33 Atividade de determinados oligonucleotídeos.

[956] Vários oligonucleotídeos de HTT foram testados, em que o SNP foi deslocado através de várias posições na sequência de oligonucleotídeos.

[957] Os números indicam a % de HTT restante (em relação ao controle) em uma concentração de oligonucleotídeo de 10 uM. Os números são aproximados. 100,0 representaria 100,0% de HTT restante (0,0% de *knockdown*) e 0,0 representaria 0,0% de HTT restante (100,0% de *knockdown*). Os dados são de réplicas e a média é mostrada.

ASO	% de HTT restante a 10 uM
WV-14059	85
WV-14060	93
WV-14061	85
WV-14062	78
WV-14063	94
WV-14064	92
WV-14065	84
WV-14066	90
WV-14067	95
WV-14068	89
WV-14069	76
WV-14070	98
WV-14071	97
WV-14072	86

WV-14080	90
WV-14081	84
WV-14082	79
WV-14083	74
WV-14084	101
WV-14085	88
WV-14086	87

Tabela 34 Atividade de determinados oligonucleotídeos.

[958] Vários oligonucleotídeos foram testados quanto à atividade *in vitro*.

[959] Os números indicam a % de HTT restante (em relação ao controle) em um oligonucleotídeo nas concentrações indicadas. A concentração de oligonucleotídeo usada é mostrada como 10^{-10} em M. 1000 representaria 100,0% de HTT restante (0,0% de *knockdown*) e $0,0$ representaria 0,0% de HTT restante (100,0% de *knockdown*). Os dados são de réplicas e a média é mostrada.

Conc	WV-14914 wt			
-7,69897	0,707	0,787	0,611	0,693
-8	0,936	0,872	0,879	0,874
-8,30103	0,968	1,033	0,959	0,634
-8,60206	1,057	0,962	1,033	0,772
-8,90309	0,907	0,946	1,105	0,886
-9,20412	0,966	0,897	1,085	0,854
-9,50515	0,916	0,839	1,103	1,056
-9,80618	0,900	0,954	1,040	0,916

-10,1072	0,941	1,047	0,998	1,058
Conc	WV-17776 wt			
-7,69897	0,270	0,299	0,317	0,322
-8	0,545	0,564	0,535	0,546
-8,30103	0,633	0,658	0,738	0,712
-8,60206	0,805	0,741	0,743	0,861
-8,90309	0,887	0,849	0,797	0,868
-9,20412	0,972	1,041	0,957	0,901
-9,50515	0,896	0,905	0,898	1,000
-9,80618	1,074	0,946	1,067	0,861
-10,1072	0,968	0,985	0,959	0,936
-10,4082	1,043	1,044	0,977	0,991
-10,7093	1,154	1,004	1,007	0,983
Conc	WV-17777 wt			
-7,69897	0,227	0,241	0,299	0,325
-8	0,554	0,537	0,543	0,610
-8,30103	0,643	0,627	0,753	0,740
-8,60206	0,827	0,789	0,873	0,880
-8,90309	0,932	0,977	0,951	0,965
-9,20412	1,051	1,028	0,884	0,930
-9,50515	0,925	0,920	0,908	0,966
-9,80618	0,983	1,015	0,999	0,879
-10,1072	0,894	1,061	0,955	0,883
-10,4082	0,928	0,970	0,914	0,939
-10,7093	1,041	1,025	1,010	0,999

Conc	WV-17778 wt			
-7,69897	0,223	0,251	0,255	0,309
-8	0,467	0,508	0,560	0,533
-8,30103	0,688	0,661	0,704	0,747
-8,60206	0,830	0,875	0,880	0,912
-8,90309	0,962	0,907	0,890	1,015
-9,20412	1,092	1,047	1,020	0,911
-9,50515	0,934	0,950	0,973	0,982
-9,80618	1,078	1,012	0,898	0,963
-10,1072	0,901	0,909	0,952	0,854
-10,4082	1,035	0,990	0,988	0,920
-10,7093	1,058	1,031	1,010	1,078
Conc	WV-17779 wt			
-7,69897	0,236	0,288	0,266	0,297
-8	0,467	0,547	0,538	0,626
-8,30103	0,710	0,683	0,764	0,728
-8,60206	0,829	0,890	0,797	0,862
-8,90309	0,941	0,808	0,936	0,918
-9,20412	1,013	1,042	0,875	0,890
-9,50515	0,972	0,829	0,978	1,013
-9,80618	0,959	1,020	0,959	0,890
-10,1072	1,090	0,977	0,982	0,969
-10,4082	1,030	1,048	1,041	1,075
-10,7093	1,078	1,032	1,215	0,940

Conc	WV-17780 wt			
-7,69897	0,268	0,276	0,256	0,303
-8	0,492	0,457	0,524	0,563
-8,30103	0,527	0,600	0,720	0,726
-8,60206	0,760	0,816	0,723	0,791
-8,90309	0,885	0,863	0,959	0,946
-9,20412	0,931	0,920	0,927	0,937
-9,50515	0,771	0,876	0,908	0,982
-9,80618	0,954	0,896	0,948	1,020
-10,1072	0,923	0,855	0,906	0,984
-10,4082	1,020	0,923	0,928	0,935
-10,7093	1,165	1,045	0,988	1,105
Conc	WV-17781 wt			
-7,69897	0,245	0,297	0,275	0,304
-8	0,527	0,488	0,529	0,625
-8,30103	0,663	0,737	0,807	0,748
-8,60206	0,896	0,816	0,864	0,893
-8,90309	0,997	0,974	0,945	0,845
-9,20412	1,004	0,939	0,964	0,953
-9,50515	0,888	0,996	0,907	1,021
-9,80618	1,023	0,973	1,042	0,890
-10,1072	0,948	1,005	1,001	0,974
-10,4082	1,071	0,977	0,882	0,996
-10,7093	1,074	0,965	1,055	0,940
Conc	WV-17782 wt			

-7,69897	0,378	0,280	0,346	0,327
-8	0,473	0,608	0,552	0,599
-8,30103	0,861	0,637	0,784	0,717
-8,60206	0,667	0,777	0,884	0,820
-8,90309	0,815	0,945	0,989	0,832
-9,20412	0,944	0,932	0,776	0,929
-9,50515	0,937	1,112	0,811	0,938
-9,80618	1,039	0,925	0,931	1,056
-10,1072	0,854	1,042	1,020	1,017
-10,4082	1,309	0,988	0,889	1,053
-10,7093	0,990	1,087	1,060	1,023
Conc	WV-15078 (+ controle) wt			
-7,69897	0,035	0,032	0,035	0,040
-8	0,072	0,082	0,076	0,083
-8,30103	0,173	0,145	0,213	0,200
-8,60206	0,328	0,385	0,434	0,333
-8,90309	0,567	0,540	0,535	0,564
-9,20412	0,741	0,729	0,773	0,760
-9,50515	0,948	0,772	0,894	0,796
-9,80618	0,854	0,815	0,815	0,874
-10,1072	0,972	0,915	0,984	0,877
-10,4082	0,921	0,874	0,830	0,915
-10,7093	1,084	0,875	1,046	0,889

Conc	WV-14914 mt			
-7,69897	0,098	0,107	0,096	0,101

-8	0,204	0,219	0,233	0,187
-8,30103	0,348	0,386	0,382	0,413
-8,60206	0,637	0,504	0,613	0,551
-8,90309	0,657	0,675	0,774	0,716
-9,20412	0,874	0,812	0,878	0,755
-9,50515	0,815	0,805	0,970	0,875
-9,80618	0,852	0,889	0,922	1,066
-10,1072	0,898	0,997	0,993	1,034
Conc	mutante WV-17776			
-7,69897	0,026	0,032	0,036	0,032
-8	0,087	0,112	0,086	0,157
-8,30103	0,234	0,220	0,278	0,291
-8,60206	0,484	0,375	0,358	0,392
-8,90309	0,738	0,687	0,645	0,654
-9,20412	0,969	0,774	0,734	0,709
-9,50515	0,846	0,866	0,982	0,801
-9,80618	0,887	0,968	0,906	0,962
-10,1072	0,952	0,881	0,905	0,898
-10,4082	1,126	0,953	0,992	0,799
-10,7093	1,063	0,918	0,982	0,971
Conc	mutante WV-17777			
-7,69897	0,018	0,018	0,030	0,038
-8	0,040	0,049	0,050	0,062
-8,30103	0,135	0,149	0,174	0,170
-8,60206	0,369	0,325	0,326	0,337

-8,90309	0,620	0,613	0,534	0,603
-9,20412	0,816	0,658	0,625	0,746
-9,50515	0,827	0,691	0,832	0,751
-9,80618	0,864	0,954	0,782	0,794
-10,1072	0,890	0,862	0,853	0,890
-10,4082	1,026	0,888	0,789	0,923
-10,7093	1,057	0,891	0,944	0,908
Conc	mutante WV-17778			
-7,69897	0,026	0,024	0,034	0,030
-8	0,059	0,054	0,057	0,057
-8,30103	0,159	0,147	0,189	0,181
-8,60206	0,400	0,337	0,307	0,337
-8,90309	0,596	0,585	0,550	0,660
-9,20412	0,933	0,728	0,610	0,727
-9,50515	0,689	0,756	0,790	0,827
-9,80618	0,924	0,818	0,803	0,950
-10,1072	0,851	0,762	0,784	0,847
-10,4082	0,920	0,857	0,785	0,763
-10,7093	1,003	0,971	0,784	0,998
Conc	mutante WV-17779			
-7,69897	0,018	0,017	0,019	0,018
-8	0,037	0,053	0,038	0,049
-8,30103	0,120	0,159	0,151	0,175
-8,60206	0,322	0,362	0,324	0,346
-8,90309	0,626	0,637	0,479	0,565

-9,20412	0,942	0,662	0,728	0,704
-9,50515	0,694	0,785	0,777	0,739
-9,80618	0,840	0,773	0,875	0,949
-10,1072	0,854	0,872	0,848	0,824
-10,4082	0,916	0,893	0,828	0,809
-10,7093	0,930	0,874	0,988	1,008
Conc	mutante WV-17780			
-7,69897	0,015	0,015	0,024	0,018
-8	0,040	0,031	0,043	0,050
-8,30103	0,093	0,134	0,100	0,149
-8,60206	0,253	0,299	0,245	0,303
-8,90309	0,503	0,570	0,426	0,559
-9,20412	0,722	0,648	0,675	0,756
-9,50515	0,703	0,726	0,813	0,731
-9,80618	0,888	0,812	0,922	0,980
-10,1072	0,806	0,896	0,943	0,920
-10,4082	0,959	0,951	0,806	0,864
-10,7093	1,147	0,909	0,919	1,001
Conc	mutante WV-17781			
-7,69897	0,026	0,025	0,031	0,041
-8	0,055	0,040	0,056	0,076
-8,30103	0,111	0,125	0,198	0,176
-8,60206	0,329	0,396	0,330	0,383
-8,90309	0,675	0,683	0,525	0,541
-9,20412	0,822	0,702	0,821	0,754

-9,50515	0,798	0,816	0,759	0,827
-9,80618	0,948	0,809	0,851	0,958
-10,1072	0,755	0,913	0,810	1,016
-10,4082	1,104	0,908	0,854	0,834
-10,7093	0,993	0,968	1,086	0,988
Conc	mutante WV-17782			
-7,69897	0,014	0,019	0,021	0,022
-8	0,064	0,068	0,079	0,078
-8,30103	0,162	0,206	0,184	0,189
-8,60206	0,411	0,361	0,332	0,311
-8,90309	0,477	0,569	0,582	0,622
-9,20412	0,821	0,877	0,743	0,692
-9,50515	0,966	0,844	0,728	0,797
-9,80618	0,972	0,912	0,927	0,912
-10,1072	0,939	1,241	0,842	1,047
-10,4082	1,053	1,065	0,921	0,986
-10,7093	1,160	1,008	0,984	0,990
Conc	mutante WV-15078 (+ controle)			
-7,69897	0,012	0,024	0,023	0,020
-8	0,046	0,045	0,043	0,060
-8,30103	0,096	0,112	0,120	0,130
-8,60206	0,237	0,292	0,245	0,238
-8,90309	0,465	0,410	0,534	0,497
-9,20412	0,621	0,586	0,601	0,667
-9,50515	0,722	0,733	0,787	0,742

-9,80618	0,826	0,822	0,760	0,864
-10,1072	0,872	0,978	0,912	0,822
-10,4082	0,944	1,042	0,889	0,896
-10,7093	1,179	0,963	0,924	1,091

Tabela 35 Atividade de determinados oligonucleotídeos.

[960] Vários oligonucleotídeos de HTT que compreendem vários modelos de estereoquímica de cadeia principal no núcleo, e uma ou mais ligações internucleotídicas não negativamente carregadas foram testadas. Esse teste para determinar IC50 foi realizado em iCell Neurons, os quais são homozigotos para o SNP.

ASO	IC50 nM
WV-17776	474nM
WV-17777	3301nM
WV-17778	1186nM
WV-17779	1317nM
WV-17780	1504nM
WV-17781	992nM
WV-17782	467nM
WV-17783	IC50 >10uM
WV-17784	IC50 >10uM
WV-17785	IC50 >10uM
WV-17786	IC50 >10uM
WV-17787	IC50 >10uM
WV-17788	IC50 >10uM

WV-17789	IC50 >10uM
WV-17790	IC50 >10uM
WV-17791	IC50 >10uM
WV-17792	IC50 >10uM
WV-17793	IC50 >10uM
WV-17794	IC50 >10uM
WV-17795	IC50 >10uM
WV-17796	IC50 >10uM
WV-17797	IC50 >10uM
WV-17798	IC50 >10uM
WV-17799	IC50 >10uM
WV-17780	IC50 >10uM

Tabela 36 Atividade de determinados oligonucleotídeos.

[961] Vários oligonucleotídeos de HTT foram testados *in vivo* em animais para *knockdown*. Os números presentes aqui representam o nível de HTT relativo (hHTT/mHPRT1/tratado com PBS). Os números são para níveis no hipocampo, conforme determinado com o uso da sonda 174 Taq.

[962] Os números indicam a % de HTT restante (em relação ao controle). Os números são aproximados. 100,0 representaria 100,0% de HTT restante (0,0% de *knockdown*) e 0,0 representaria 0,0% de HTT restante (100,0% de *knockdown*). Os dados são de réplicas e médias são mostradas.

PBS Wk 1	100
PBS Wk 2	100

WV-9679 Wk1	85
WV-9679 Wk 2	50
WV-15080 Wk 1	60
WV-15080 Wk 2	92
WV-14914 Wk 1	80
WV-14914 Wk 2	60
WV-12282 Wk 1	90
WV-12281 Wk 2	96
WV-12284 Wk 1	84
WV-12284 Wk 2	82

Tabela 37 Atividade de determinados oligonucleotídeos.

[963] Vários oligonucleotídeos de HTT foram testados *in vitro*.

[964] Os números indicam a % de HTT restante (em relação ao controle) em uma concentração de oligonucleotídeo de 10 uM em neurônios heterozigotos para esse SNP. 1,00 representaria 100,0% de HTT restante (0,0% de *knockdown*) e 0,0 representaria 0,0% de HTT restante (100,0% de *knockdown*).

		Oligonucleotídeos				
		WV-15078	WV-12282	WV-12283	WV-14914	WV-15080
Seletividade	Alelo A	0,22	0,41	0,52	0,23	0,28
	Alelo G	0,59	1,29	0,72	0,82	0,34

Tabela 38 Atividade de determinados oligonucleotídeos.

[965] A IC50 de vários oligonucleotídeos foi determinada *in vitro*.

[966] Esse teste de potência foi realizado em iCell Neurons. A IC50 em nM é apresentada abaixo.

Oligonucleotídeo	IC50 (nM)	Oligonucleotídeo	IC50 (nM)
WV-9679	5481	WV-17781	1030
WV-15078	4534	WV-19820	2455
WV-12282	4068	WV-19821	1701
WV-12284	4016	WV-19822	4120
WV-14914	861	WV-19823	2030
WV-14915	3970	WV-19824	970
WV-15079	4043	WV-19825	1490
WV-15080	666	WV-19838	1410
WV-15077	3902	WV-19839	2390
WV-17782	830	WV-19840	1190
WV-16214	4831	WV-19856	2570
WV-16215	2027	WV-19857	20000
WV-16216	1885	WV-19858	3815
WV-16217	6470	WV-19859	4720
WV-16218	12345	WV-19860	8788
WV-17777	8830	WV-19861	2098
WV-17778	3420	WV-19862	20000
WV-17779	1440	WV-19863	5859
WV-17780	2090		

Tabela 39 Atividade de determinados oligonucleotídeos.

[967] Vários oligonucleotídeos de HTT foram testados *in vitro*.

[968] As células usadas foram uma linhagem celular de paciente HD homocigoto: ND40536-1 (MSN ou neurônio espinhoso médio), que é homocigoto para rs362273 e heterocigoto/faseado para rs362307; a repetição de CAG está na mesma fita cromossômica que (em fase com) SNP1, rs362307.

[969] Neurônios espinhosos médios foram gerados por BrainXell, descongelados de acordo com o protocolo, e tratados 7d pós-descongelamento. O meio adicional foi adicionado 1d pós-tratamento; RNA extraído 7d pós-tratamento.

[970] Avaliado por qPCR como parte de otimização de ensaio para neurônios ND40536-1.

[971] WV-14914 alveja SNP de HTT rs362273. WV-9679 alveja HTT, mas não nesse SNP. WV-12890 alveja LUC (luciferase). Números representam a expressão de mRNA de HTT (após *knockdown*), normalizados para veículo, medidos por qPCR em MSNs ND40536-1, com o uso de placas de 48 poços, tratados no Dia 7, por 7 dias.

[972] Nas Tabelas 39 a 41: 1,00 representaria 100,0% de HTT restante (0,0% de *knockdown*) e 0,0 representaria 0,0% de HTT restante (100,0% de *knockdown*).

Conc. (log 10 M)	WV-9679		WV-14914		WV-12890	
	-6,505	0,786	0,949	0,837	0,787	0,684
-6,204	0,827	0,855	0,775	0,784	0,948	1,173
-5,903	0,781	0,619	0,902	0,804	0,847	1,162

-5,602	0,767	0,665	0,371	0,690	0,933	0,953
-5,301	0,729	0,866	0,275	0,396	1,170	0,775
-5,000	0,401	0,604	0,146	0,113	0,992	0,916

Tabelas 40A e 40B. Atividade de determinados oligonucleotídeos.

[973] Vários oligonucleotídeos de HTT foram testados *in vitro*.

[974] Nas Tabelas 40A e 41A: O *knockdown* específico a alelo foi testado com o uso do ensaio de mRNA total de MiSeq/Taqman, com Neurônios iCell do Paciente 1. O tratamento de 7 dias foi usado. Números representam o alelo individual (G ou A) restante, normalizado para NTC.

[975] Nas Tabelas 40B e 41B: O *knockdown* específico a alelo foi testado com o uso do ensaio de genotipagem TaqMan/mRNA total, com Neurônios iCell do Paciente 1. O tratamento de 7 dias foi usado. Números representam o alelo individual (G ou A) restante, normalizado para NTC.

[976] WV-12282, WV-12283, WV-14914, WV-15078 e WV-15080 todos alvejam HTT SNP rs362273.

[977] NTC, controle não alvejante.

Tabela 40A.

	tipo selvagem (G)			mutante (A)			
NTC 10 uM	0,542	1,429	1,028	1,153	1,096	0,751	
0,1 uM	1,326	1,253	0,973	0,635	0,618	0,616	

1 uM	1,396	1,474	1,370	0,560	0,472	0,513	WV- 12282
10 uM	2,414	0,964	1,461	0,322	0,140	0,300	
0,1 uM	0,679	1,281	1,221	0,415	0,699	0,357	WV- 12283
1 uM	1,897	1,238	1,211	0,573	0,620	0,581	
10 uM	1,135	1,288	1,432	0,308	0,191	0,167	
0,1 uM	0,792	0,974	1,776	0,544	0,364	0,646	WV- 14914
1 uM	1,254	1,063	1,021	0,451	0,410	0,254	
10 uM	1,126	0,883	1,500	0,074	0,066	0,030	
0,1 uM	1,106	1,464	1,479	0,563	0,688	0,636	WV- 15078
1 uM	1,830	1,000	1,781	0,511	0,342	0,335	
10 uM	1,100	0,815	1,056	0,015	0,043	0,017	
0,1 uM	1,184	1,064	1,563	0,711	0,819	0,607	WV- 15080
1 uM	1,013	1,113	1,814	0,412	0,372	0,555	
10 uM	0,951	0,695	0,576	0,039	0,179	0,003	

Tabela 40B. Atividade de determinados oligonucleotídeos.

	tipo selvagem (G)			mutante (A)			
NTC 10 uM	0,877	1,216	0,908	0,980	1,208	0,812	
0,1 uM	1,097	0,995	0,804	0,747	0,747	0,703	WV- 12282
1 uM	1,127	1,124	1,065	0,692	0,645	0,664	

10 uM	2,038	0,554	1,273	0,486	0,351	0,379	
0,1 uM	0,524	0,998	0,599	0,496	0,844	0,685	WV-
1 uM	1,211	0,975	0,987	0,926	0,754	0,693	12283
10 uM	0,736	0,503	0,907	0,513	0,605	0,432	
0,1 uM	0,743	0,638	1,313	0,565	0,537	0,879	WV-
1 uM	1,213	0,961	0,607	0,457	0,453	0,468	14914
10 uM	0,823	0,565	1,062	0,220	0,225	0,243	
0,1 uM	0,864	1,154	1,086	0,686	0,844	0,836	WV-
1 uM	1,718	0,886	1,378	0,545	0,391	0,528	15078
10 uM	0,674	0,474	0,635	0,229	0,217	0,229	
0,1 uM	1,000	1,157	1,165	0,803	0,761	0,809	WV-
1 uM	0,926	0,939	1,639	0,448	0,453	0,625	15080
10 uM	0,413	0,418	0,191	0,319	0,322	0,205	

Tabelas 41A e 41B. Atividade de determinados oligonucleotídeos.

[978] Vários oligonucleotídeos de HTT foram testados *in vitro*.

[979] WV-12282, WV-12283, WV-14914, WV-15078 e WV-15080 todos alvejam HTT SNP rs362273.

Tabela 41A.

	tipo selvagem (G)			mutante (A)			
NTC 10 uM	0,187	0,492	0,354	0,756	0,719	0,493	

0,1 uM	0,456	0,431	0,335	0,417	0,405	0,404	WV-
1 uM	0,480	0,507	0,471	0,367	0,309	0,337	12282
10 uM	0,830	0,331	0,502	0,211	0,092	0,197	
0,1 uM	0,233	0,440	0,420	0,272	0,459	0,234	WV-
1 uM	0,652	0,426	0,416	0,376	0,407	0,381	12283
10 uM	0,390	0,443	0,492	0,202	0,125	0,109	
0,1 uM	0,272	0,335	0,611	0,357	0,239	0,424	WV-
1 uM	0,431	0,365	0,351	0,296	0,269	0,166	14914
10 uM	0,387	0,304	0,516	0,049	0,043	0,020	
0,1 uM	0,380	0,503	0,509	0,369	0,451	0,417	WV-
1 uM	0,629	0,344	0,612	0,335	0,224	0,220	15078
10 uM	0,378	0,280	0,363	0,010	0,028	0,011	
0,1 uM	0,407	0,366	0,538	0,466	0,537	0,398	WV-
1 uM	0,348	0,383	0,624	0,270	0,244	0,364	15080
10 uM	0,327	0,239	0,198	0,026	0,117	0,002	

Tabela 41B.

	tipo selvagem (G)			mutante (A)			
NTC 10 uM	0,314	0,435	0,325	0,629	0,776	0,521	
0,1 uM	0,392	0,356	0,288	0,480	0,480	0,451	WV-
1 uM	0,403	0,402	0,381	0,444	0,414	0,427	12282

10 uM	0,729	0,198	0,456	0,312	0,225	0,243	
0,1 uM	0,187	0,357	0,214	0,318	0,542	0,440	WV-
1 uM	0,433	0,349	0,353	0,595	0,484	0,445	12283
10 uM	0,263	0,180	0,325	0,329	0,388	0,277	
0,1 uM	0,266	0,228	0,470	0,363	0,345	0,565	WV-
1 uM	0,434	0,344	0,217	0,294	0,291	0,301	14914
10 uM	0,295	0,202	0,380	0,141	0,145	0,156	
0,1 uM	0,309	0,413	0,389	0,441	0,542	0,537	WV-
1 uM	0,615	0,317	0,493	0,350	0,251	0,339	15078
10 uM	0,241	0,170	0,227	0,147	0,139	0,147	
0,1 uM	0,358	0,414	0,417	0,516	0,489	0,519	WV-
1 uM	0,331	0,336	0,587	0,288	0,291	0,402	15080
10 uM	0,148	0,150	0,068	0,205	0,207	0,132	

Tabela 42 Atividade de determinados oligonucleotídeos.

[980] Vários oligonucleotídeos de HTT foram triados quanto à sua capacidade de realizar *knockdown* de HTT mutante e do tipo selvagem.

[981] Números indicam a % de HTT restante (em relação ao controle) nas concentrações de oligonucleotídeo indicadas. Os dados foram normalizados para controles; 100,0 representaria 100% de nível de HTT wt ou mutante (0% de

knockdown); e 0,0 representaria 0,0% de nível de HTT (100,0% de *knockdown*).

Tabela 42A.

[982] Os neurônios foram derivados de fibroblastos derivados de paciente GM21756 (heterozigoto para SNP alvejado) e tratados com 6,6 uM do oligonucleotídeo indicado sob condições gimnóticas por 7 dias. RNA foi quantificado e normalizado para gene de controle. A porcentagem de wtHTT restante (HTT do tipo selvagem, WT) e mHTT (HTT mutante, ou MU) mRNA é indicada. O controle negativo (PBS) e o oligonucleotídeo de referência WV-9679 também foram testados (dados não mostrados).

WV-21405		WV-21412	
WT	MU	WT	MU
82	50	86	46

Tabela 42B.

[983] Os neurônios foram derivados de fibroblastos derivados de paciente GM21756 (heterozigoto para SNP alvejado) e tratados com 6,6 uM ou 20 uM do oligonucleotídeo indicado sob condições gimnóticas por 7 dias. RNA foi quantificado e normalizado para *TUBB3*. A porcentagem de wtHTT restante (HTT do tipo selvagem, WT) e mHTT (HTT mutante, ou MU) mRNA é indicada. O controle negativo (PBS) e o oligonucleotídeo de referência WV-9679 também foram testados (dados não mostrados).

WV-21405 (6,6 uM)		WV-21412 (6,6 uM)	
WT	MU	WT	MU
80	46	90	41

WV-21405 (20 uM)		WV-21412 (20 uM)	
WT	MU	WT	MU
82	50	86	46

Tabela 43A. Atividade de determinados oligonucleotídeos.

[984] Nas Tabelas 43A e 43B:

Vários oligonucleotídeos de HTT foram testados para *knockdown* de HTT em neurônios *in vitro* por 7 dias.

[985] A concentração de oligonucleotídeo usado é mostrada como exp10 em uM. Nessa e em várias Tabelas, RNA de HTT foi quantificado e normalizado para *TUBB3*.

[986] Os números representam a % de mRNA de muHTT deixada após o tratamento com oligonucleotídeos. 100,0 representaria 100% de nível de HTT (0% de *knockdown*) e 0,0 representaria 0% de nível de HTT (100% de *knockdown*).

[987] Vários oligonucleotídeos, incluindo WV-14914 e aqueles com uma sequência-base idêntica, SNP rs362273 alvo, que se alinha com a posição 10 da sequência; as células testadas são homozigotas para esse SNP.

[988] Em várias Tabelas, os resultados de controles positivos e negativos realizados podem não ser todos mostrados. Nessa e em várias Tabelas, os resultados de experimentos de réplica são mostrados. Nessa e em várias Tabelas, a Concentração (Conc.) de oligonucleotídeos é usada. Nessa e em várias outras Tabelas, ASO = oligonucleotídeo.

ASO [uM]	WV-21403				WV-21404			
1,301	5,1	18,8	17,3	18,0	2,3	7,1	12,9	
0,824	8,9	30,6	27,0	31,3	7,4	18,3	8,6	21,1
0,347	11,7	72,4	51,3	77,3	23,3	51,2	32,8	53,5
-								
0,130	84,5	90,0	85,5	70,5	46,6	67,3	57,6	50,6
-								
0,607	70,7	98,1	85,9	103,4	67,3	110,4	64,0	78,0
-								
1,085	82,1	99,2	100,1	87,5	87,6	101,7	104,0	85,7
-								
1,562	78,1	70,8	118,7	91,8	62,6	79,7	129,8	101,1

ASO [uM]	WV-21406				WV-21405			
1,301	9,3	0,9	13,2	7,2	5,7	16,2	11,5	11,0
0,824	13,9	7,6	23,5	23,4	17,2	23,9	28,5	21,5
0,347	31,2	20,8	43,5	34,1	44,3	51,1	47,2	42,5
-								
0,130	71,7	49,2	47,1	63,6	48,9	71,0	66,0	67,6
-								
0,607	75,9	68,6	82,8	93,9	80,0	94,8	89,3	84,6
-								
1,085	90,6	111,5	81,5	63,3	83,9	88,2	72,3	89,4
-								
1,562	94,5	66,9	89,8	91,1	92,2	104,4	105,6	81,6

ASO [uM]	WV-21407				WV-21408			
	1,301	55,8	65,7	95,7	69,0	13,6	22,2	20,4
0,824	77,0	105,1	82,9	66,8	28,0	44,2	30,4	33,2
0,347	69,9	131,3	96,7	115,2	47,6	55,5	58,1	57,3
-								
0,130	83,5	128,3	79,8	90,3	93,1	84,6	91,8	69,6
-								
0,607	94,1	87,8	89,9	111,7	74,3	84,4	113,8	86,0
-								
1,085	106,2	109,0	98,1	89,8	91,0	114,7	101,2	81,5
-								
1,562	114,1	106,5	95,8	107,8	114,7	124,5	111,7	88,5

ASO [uM]	WV- 21409				WV- 21410			
1,301	19,4	19,4	19,4	19,4	21,0	17,7	23,3	15,5
0,824	27,5	27,5	27,5	27,5	26,1	37,3	39,3	39,7
0,347	45,3	45,3	45,3	45,3	28,7	68,4	51,1	55,3
-								
0,130	81,7	81,7	81,7	81,7	70,8	76,3	81,2	70,1
-								
0,607	96,0	96,0	96,0	96,0	81,2	107,5	81,5	86,2
-								
1,085	105,9	105,9	105,9	105,9	89,4	97,9	95,4	92,8

-								
1,562	100,0	100,0	100,0	100,0	108,9	106,6	103,2	86,9

ASO [uM]	WV- 14914				WV- 9679			
1,301	9,4	28,3	13,1	18,9	21,5	42,9	33,0	40,1
0,824	18,6	27,4	26,9	27,3	40,6	66,1	60,0	69,2
0,347	41,2	40,9	37,3	37,1	55,0	90,4	96,1	61,0
-								
0,130	53,5	76,2	64,3	34,6	87,9	66,9	75,0	81,5
-								
0,607	100,8	83,1	97,3	75,3	93,9	114,7	111,3	91,1
-								
1,085	117,0	90,6	81,5	85,9	128,8	109,0	94,6	96,3
-								
1,562	95,6	117,4	119,1	108,4	109,1	108,0	75,7	65,6

Tabela 43B. Atividade de determinados oligonucleotídeos.

ASO [uM]	WV-21411				WV-21412			
1,301	53,1	81,1	87,8	58,6	9,1	10,8	13,9	8,5
0,824	48,4	123,3	106,6	124,5	15,0	25,6	24,9	13,7
0,347	122,5	78,9	80,4	77,5	25,1	49,0	26,7	36,2
-								
0,130	85,2	130,9	76,5	111,6	49,2	56,1	68,9	67,1

-								
0,607	84,1	99,2	94,2	103,5	99,5	65,9	69,1	85,3
-								
1,085	88,2	100,5	82,7	87,0	91,1	99,2	61,5	95,9
-								
1,562	91,8	82,8	91,3	104,4	83,6	111,6	83,9	92,0

ASO [uM]	WV- 21447			
1,301	7,5	12,7	14,4	10,6
0,824	18,8	39,3	31,1	19,9
0,347	34,4	68,3	53,2	96,9
-				
0,130	95,8	58,5	85,3	69,5
-				
0,607	79,6	121,4	99,4	104,5
-				
1,085	113,5	95,9	86,8	62,1
-				
1,562	104,9	77,0	87,5	90,1

ASO [uM]	WV- 21448				WV- 14914			
1,301	48,8	68,1	84,3	69,9	7,6	15,7	11,0	17,6
0,824	67,3	107,7	64,3	86,2	12,1	32,6	18,6	24,2
0,347	75,2	112,9	97,9	79,5	23,7	33,9	28,5	40,8

-	0,130	89,3	102,4	90,9	109,6	62,1	93,1	75,2	79,4
-	0,607	98,7	121,0	85,8	112,7	85,2	88,2	72,6	89,2
-	1,085	93,5	86,1	86,4	105,5	79,5	95,3	77,4	76,2
-	1,562	83,6	105,7	81,6	81,6	115,7	90,2	88,5	84,6

Tabela 44 Atividade de determinados oligonucleotídeos.

[989] Essa Tabela apresenta um resumo de três experimentos independentes (n = 1, 2 ou 3) que determinam IC₅₀ em uM.

	IC ₅₀ , uM		
	n=1	n=2	n=3
WV- 21403	2,31	2,8	1,66
WV- 21404	1,16	0,65	0,68
WV- 21405	1,23	0,38	0,75
WV- 21406	1,68	1,14	1,36
WV- 21408		1,5	

WV- 21409	2,25	~2-3	
WV- 21410	2,06	1,07	
WV- 21412	1,12	0,63	
WV- 21447	3,29	1,8	1,99
WV- 21448	7,27		
WV- 19824		1,07	0,74
WV- 14914	0,6	0,95	1,05
WV-9679	9,09	2,41	7,88

Tabela 45 Atividade de determinados oligonucleotídeos.

[990] Vários oligonucleotídeos de HTT foram testados para *knockdown* de HTT em neurônios *in vitro*, com tratamento de 7 dias. Os neurônios eram heterozigotos para o SNP alvejado por vários oligonucleotídeos testados.

[991] Os números indicam a % de HTT restante (em relação ao controle) nas concentrações de oligonucleotídeo indicada; *knockdown* de HTT do tipo selvagem e HTT mutante são mostrados. 1,00 representaria 100% de mRNA de HTT restante (0,0% de *knockdown*); e 0,0 representará 0,0% de mRNA de HTT restante (100,0% de *knockdown*). NTC: Controle não alvejante

Oligonucleotídeo	Conc.	tipo selvagem (G)			mutante (A)		
NTC	10 uM	0,406	0,430	0,544	0,509	0,494	0,617
WV-14914	0,1 uM	0,278	0,202	0,273	0,339	0,243	0,358
	1 uM	0,277	0,386	0,268	0,176	0,173	0,119
	10 uM	0,303	0,144	0,260	0,032	0,022	0,010
WV-21404	0,1 uM	0,208	0,184	0,267	0,192	0,213	0,274
	1 uM	0,219	0,200	0,201	0,101	0,100	0,132
	10 uM	0,265	0,146	0,225	0,014	0,033	0,024
WV-21405	0,1 uM	0,317	0,224	0,209	0,267	0,314	0,238
	1 uM	0,308	0,315	0,225	0,149	0,134	0,105
	10 uM	0,265	0,159	0,231	0,034	0,031	0,015
WV-21406	0,1 uM	0,344	0,117	0,199	0,308	0,171	0,218
	1 uM	0,137	0,237	0,357	0,095	0,148	0,186
	10 uM	0,246	0,151	0,290	0,025	0,027	0,018
WV-21412	0,1 uM	0,242	0,237	0,211	0,194	0,217	0,200
	1 uM	0,202	0,327	0,148	0,109	0,132	0,107
	10 uM	0,285	0,164	0,222	0,010	0,028	0,014

Tabela 46 Atividade de determinados oligonucleotídeos.

[992] Vários oligonucleotídeos de HTT foram testados para *knockdown* de HTT em GM21756-2 NPCs *in vitro* em concentrações indicadas. O experimento envolveu tratamento de 5 dias.

[993] Nessa e em várias outras Tabelas, as características de células usadas são conforme segue:

Linhagem	Repetições de CAG	rs362307 (C/T)	rs362331 (C/T)	rs362273 (G/A)	rs363099 (T/C)	rs362272 (A/G)
ND40536	66/?	C/T	T/T	A/A	C/C	G/G
GM21756 (P6)	69/15	C/C	C/T	G/A	T/C	A/G

[994] Números indicam a % de HTT restante (em relação ao controle) nas concentrações de oligonucleotídeo indicadas, normalizadas para NTC. 1,00 representaria 100% de mRNA de HTT restante (0,0% de *knockdown*); e 0,0 representará 0,0% de mRNA de HTT restante (100,0% de *knockdown*); os *knockdowns* de HTT do tipo selvagem e HTT mutante são mostrados. WV-12890 é um controle não alvejante (NTC).

		tipo selvagem (G)			mutante (A)		
água		0,869	1,073	1,057	0,960	1,072	0,969
WV-12890	0,1 uM	0,988	1,128	1,097	1,212	1,240	1,235
	1 uM	1,029	1,138	0,962	1,178	1,102	1,045
	10 uM	1,001	0,802	1,005	1,186	1,092	1,206
WV-14914	0,1 uM	0,863	0,903	0,952	1,074	0,894	0,788
	1 uM	1,009	0,969	1,019	1,021	0,878	0,920
	10 uM	0,978	1,069	1,021	0,516	0,562	0,613
WV-22937	0,1 uM	1,088	1,064	1,266	1,224	1,264	0,861
	1 uM	1,129	1,001	0,885	1,160	1,205	0,960
	10 uM	1,329	0,908	1,268	1,489	1,015	1,561

WV- 22955	0,1 uM	0,933	1,003	1,125	1,024	0,961	1,197
	1 uM	0,883	0,873	0,778	0,858	0,990	0,825
	10 uM	0,974	0,981	0,981	0,968	1,056	0,899
WV-9679	0,1 uM	0,976	1,031	1,084	1,065	1,094	1,174
	1 uM	0,829	0,820	0,941	0,877	0,891	0,989
	10 uM	0,621	0,657	0,655	0,519	0,688	0,618

Tabela 47 Atividade de determinados oligonucleotídeos.

[995] Vários oligonucleotídeos de HTT, incluindo oligonucleotídeos de HTT específicos abrangentes, foram testados para *knockdown* de HTT em neurônios de camundongo do tipo selvagem em vitro em uma concentração de 10 uM.

[996] Os números indicam a % de HTT restante (em relação ao controle). 1,00 representaria 100% de mRNA de HTT restante (0,0% de *knockdown*); e 0,0 representará 0,0% de mRNA de HTT restante (100,0% de *knockdown*).

WV- 21182	WV- 21183	WV- 21184	WV- 21185	WV- 21186	WV- 21187	WV- 21188	WV- 21189	WV- 21190
0,307	0,054	0,014	0,065	0,075	0,341	0,408	0,137	0,729
0,27	0,142	0,018	0,148	0,076	0,505	0,252	0,167	0,694

WV- 21191	WV- 21192	WV- 21193	WV- 21194	WV- 21195	WV- 21196	WV- 21197	WV- 21198	WV- 21199
0,382	0,494	0,607	0,999	0,553	0,759	0,617	0,696	0,313
0,588	0,721	1,1	0,918	0,675	0,882	0,589	0,682	0,434

WV- 21200	WV- 21201	WV- 21202	WV- 21203	WV- 21204	WV- 21205	WV-8587 NTC	WV-9491 NTC
0,375	0,493	0,234	0,665	0,469	0,641	1,223	0,85
0,467	0,524	0,454	0,492	0,497	0,739	0,837	1,076

Tabela 48 Atividade de determinados oligonucleotídeos.

[997] Vários oligonucleotídeos de HTT foram testados para *knockdown* de HTT em neurônios derivados de paciente GM21756 *in vitro*. O experimento envolveu a diferenciação de 30 dias e tratamento de 7 dias. As células testadas eram heterozigotas para o SNP alvejado pelos oligonucleotídeos.

[998] Números indicam a % de HTT restante (em relação ao controle) nas concentrações de oligonucleotídeo indicadas. 1,00 representaria 100% de mRNA de HTT restante (0,0% de *knockdown*); e 0,0 representará 0,0% de mRNA de HTT restante (100,0% de *knockdown*); os *knockdowns* de HTT do tipo selvagem e HTT mutante são mostrados.

Oligonucleotídeo	Conc.	tipo selvagem (G)			mutante (A)		
WV-9679	0,009 uM	0,560	0,529	0,503	0,368	0,370	0,365
	0,027 uM	0,499	0,463	0,444	0,374	0,365	0,320
	0,082 uM	0,480	0,485	0,481	0,349	0,319	0,355
	0,246 uM	0,394	0,369	0,464	0,275	0,291	0,346

	0,740 uM	0,426	0,413	0,393	0,293	0,264	0,340
	2,222 uM	0,364	0,376	0,384	0,268	0,269	0,274
	6,666 uM	0,297	0,338	0,293	0,251	0,196	0,257
	20 uM	0,266	0,237	0,203	0,238	0,202	0,154
WV-14914	0,009 uM	0,576	0,598	0,616	0,400	0,403	0,413
	0,027 uM	0,548	0,532	0,476	0,395	0,339	0,339
	0,082 uM	0,537	0,587	0,548	0,341	0,386	0,367
	0,246 uM	0,541	0,550	0,490	0,354	0,252	0,314
	0,740 uM	0,508	0,511	0,547	0,324	0,304	0,266
	2,222 uM	0,486	0,478	0,396	0,286	0,262	0,131
	6,666 uM	0,628	0,499	0,593	0,180	0,220	0,248
	20 uM	0,573	0,538	0,656	0,236	0,234	0,255
WV-21404	0,009 uM	0,508	0,599	0,500	0,435	0,337	0,317
	0,027 uM	0,562	0,536	0,595	0,358	0,332	0,365

	0,082 uM	0,539	0,587	0,512	0,297	0,337	0,347
	0,246 uM	0,528	0,563	0,479	0,293	0,303	0,295
	0,740 uM	0,481	0,555	0,557	0,218	0,272	0,285
	2,222 uM	0,555	0,573	0,540	0,232	0,246	0,224
	6,666 uM	0,580	0,518	0,544	0,221	0,221	0,218
	20 uM	0,578	0,586	0,528	0,193	0,216	0,176
WV-21405	0,009 uM	0,551	0,637	0,516	0,368	0,377	0,312
	0,027 uM	0,505	0,494	0,478	0,332	0,354	0,299
	0,082 uM	0,458	0,621	0,538	0,345	0,379	0,330
	0,246 uM	0,449	0,511	0,554	0,291	0,304	0,353
	0,740 uM	0,463	0,471	0,543	0,277	0,258	0,280
	2,222 uM	0,517	0,462	0,450	0,224	0,215	0,224
	6,666 uM	0,478	0,500	0,536	0,218	0,198	0,229
	20 uM	0,469	0,493	0,518	0,185	0,176	0,225

WV-21406	0,009						
	uM	0,488	0,657	0,665	0,310	0,358	0,416
	0,027						
	uM	0,437	0,563	0,564	0,276	0,337	0,329
	0,082						
	uM	0,501	0,508	0,566	0,337	0,379	0,370
	0,246						
	uM	0,450	0,503	0,482	0,295	0,324	0,317
	0,740						
uM	0,436	0,474	0,515	0,282	0,275	0,270	
2,222							
uM	0,421	0,498	0,443	0,257	0,252	0,238	
6,666							
uM	0,490	0,564	0,536	0,218	0,280	0,209	
20 uM	0,507	0,670	0,704	0,221	0,169	0,146	
WV-21412	0,009						
	uM	0,569	0,629	0,650	0,397	0,418	0,371
	0,027						
	uM	0,499	0,529	0,531	0,303	0,310	0,342
	0,082						
	uM	0,657	0,486	0,549	0,354	0,324	0,338
	0,246						
uM	0,634	0,527	0,497	0,323	0,300	0,283	
0,740							
uM	0,566	0,538	0,510	0,275	0,277	0,279	
2,222							
uM	0,562	0,544	0,513	0,242	0,281	0,240	

	6,666 uM	0,561	0,520	0,513	0,192	0,218	0,185	
	20 uM	0,622	0,530	0,512	0,094	0,228	0,206	
WV-12892	0,009 uM	0,544	0,652	0,653	0,418	0,435	0,425	
	0,027 uM	0,514	0,501	0,572	0,375	0,401	0,391	
	0,082 uM	0,548	0,527	0,537	0,421	0,365	0,343	
	0,246 uM	0,517	0,471	0,664	0,382	0,407	0,475	
	0,740 uM	0,499	0,563	0,490	0,374	0,335	0,347	
	2,222 uM	0,466	0,507	0,428	0,399	0,376	0,362	
	6,666 uM	0,477	0,502	0,484	0,301	0,314	0,399	
	20 uM	0,557	0,510	0,518	0,361	0,405	0,386	
	PBS		0,544	0,652	0,653	0,418	0,435	0,425

Tabela 49 Atividade de determinados oligonucleotídeos.

[999] Vários oligonucleotídeos de HTT foram testados para *knockdown* de HTT em neurônios células GM21756-2 *in vitro* com diferenciação de 30 dias e tratamento de 7 dias.

[1000] Números indicam a % de HTT restante (em relação ao controle) nas concentrações de oligonucleotídeo indicadas. 1,00 representaria 100% de mRNA de HTT restante (0,0%

de *knockdown*); e 0,0 representará 0,0% de mRNA de HTT restante (100,0% de *knockdown*); os *knockdowns* de HTT do tipo selvagem e HTT mutante são mostrados.

Oligonucleotídeo	Conc.	tipo selvagem (G)			mutante (A)		
WV-9679	0,009 uM	0,560	0,529	0,503	0,368	0,370	0,365
	0,027 uM	0,499	0,463	0,444	0,374	0,365	0,320
	0,082 uM	0,480	0,485	0,481	0,349	0,319	0,355
	0,246 uM	0,394	0,369	0,464	0,275	0,291	0,346
	0,740 uM	0,426	0,413	0,393	0,293	0,264	0,340
	2,222 uM	0,364	0,376	0,384	0,268	0,269	0,274
	6,666 uM	0,297	0,338	0,293	0,251	0,196	0,257
	20 uM	0,266	0,237	0,203	0,238	0,202	0,154
WV-14914	0,009 uM	0,576	0,598	0,616	0,400	0,403	0,413
	0,027 uM	0,548	0,532	0,476	0,395	0,339	0,339
	0,082 uM	0,537	0,587	0,548	0,341	0,386	0,367
	0,246 uM	0,541	0,550	0,490	0,354	0,252	0,314
	0,740 uM	0,508	0,511	0,547	0,324	0,304	0,266
	2,222 uM	0,486	0,478	0,396	0,286	0,262	0,131

	6,666 uM	0,628	0,499	0,593	0,180	0,220	0,248
	20 uM	0,573	0,538	0,656	0,236	0,234	0,255
WV-21404	0,009 uM	0,508	0,599	0,500	0,435	0,337	0,317
	0,027 uM	0,562	0,536	0,595	0,358	0,332	0,365
	0,082 uM	0,539	0,587	0,512	0,297	0,337	0,347
	0,246 uM	0,528	0,563	0,479	0,293	0,303	0,295
	0,740 uM	0,481	0,555	0,557	0,218	0,272	0,285
	2,222 uM	0,555	0,573	0,540	0,232	0,246	0,224
	6,666 uM	0,580	0,518	0,544	0,221	0,221	0,218
	20 uM	0,578	0,586	0,528	0,193	0,216	0,176
WV-21405	0,009 uM	0,551	0,637	0,516	0,368	0,377	0,312
	0,027 uM	0,505	0,494	0,478	0,332	0,354	0,299
	0,082 uM	0,458	0,621	0,538	0,345	0,379	0,330
	0,246 uM	0,449	0,511	0,554	0,291	0,304	0,353
	0,740 uM	0,463	0,471	0,543	0,277	0,258	0,280

	2,222 uM	0,517	0,462	0,450	0,224	0,215	0,224
	6,666 uM	0,478	0,500	0,536	0,218	0,198	0,229
	20 uM	0,469	0,493	0,518	0,185	0,176	0,225
WV-21406	0,009 uM	0,488	0,657	0,665	0,310	0,358	0,416
	0,027 uM	0,437	0,563	0,564	0,276	0,337	0,329
	0,082 uM	0,501	0,508	0,566	0,337	0,379	0,370
	0,246 uM	0,450	0,503	0,482	0,295	0,324	0,317
	0,740 uM	0,436	0,474	0,515	0,282	0,275	0,270
	2,222 uM	0,421	0,498	0,443	0,257	0,252	0,238
	6,666 uM	0,490	0,564	0,536	0,218	0,280	0,209
	20 uM	0,507	0,670	0,704	0,221	0,169	0,146
WV-21412	0,009 uM	0,569	0,629	0,650	0,397	0,418	0,371
	0,027 uM	0,499	0,529	0,531	0,303	0,310	0,342
	0,082 uM	0,657	0,486	0,549	0,354	0,324	0,338
	0,246 uM	0,634	0,527	0,497	0,323	0,300	0,283

	0,740 uM	0,566	0,538	0,510	0,275	0,277	0,279
	2,222 uM	0,562	0,544	0,513	0,242	0,281	0,240
	6,666 uM	0,561	0,520	0,513	0,192	0,218	0,185
	20 uM	0,622	0,530	0,512	0,094	0,228	0,206
WV-12892	0,009 uM	0,544	0,652	0,653	0,418	0,435	0,425
	0,027 uM	0,514	0,501	0,572	0,375	0,401	0,391
	0,082 uM	0,548	0,527	0,537	0,421	0,365	0,343
	0,246 uM	0,517	0,471	0,664	0,382	0,407	0,475
	0,740 uM	0,499	0,563	0,490	0,374	0,335	0,347
	2,222 uM	0,466	0,507	0,428	0,399	0,376	0,362
	6,666 uM	0,477	0,502	0,484	0,301	0,314	0,399
	20 uM	0,557	0,510	0,518	0,361	0,405	0,386
PBS		0,544328	0,652475	0,653357	0,418487	0,43539	0,425176

Tabela 50 Atividade de determinados oligonucleotídeos.

[1001] Vários oligonucleotídeos de HTT foram testados para *knockdown* de HTT em iNeurons *in vitro*.

[1002] A concentração de oligonucleotídeo usado é mostrada como $\text{exp}10$ em uM ([uM]).

[1003] Os números representam a % de mRNA de HTT deixada após o tratamento com oligonucleotídeos. 100,0 representaria 100% de nível de HTT (0% de *knockdown*) e 0,0 representaria 0% de nível de HTT (100% de *knockdown*).

[1004] Nessa e em várias tabelas, ASO = oligonucleotídeo.

ASO [uM]	WV-21404				WV-21405			
1,301	2,3	7,1	12,9		0,9	13,2	7,2	5,7
0,824	7,4	18,3	8,6	21,1	7,6	23,5	23,4	17,2
0,347	23,3	51,2	32,8	53,5	20,8	43,5	34,1	44,3
-								
0,130	46,6	67,3	57,6	50,6	49,2	47,1	63,6	48,9
-								
0,607	67,3	110,4	64,0	78,0	68,6	82,8	93,9	80,0
-								
1,085	87,6	101,7	104,0	85,7	111,5	81,5	63,3	83,9
-								
1,562	62,6	79,7	129,8	101,1	66,9	89,8	91,1	92,2

ASO [uM]	WV-21406				WV-21412			
1,301	9,3	16,2	11,5	11,0	9,1	10,8	13,9	8,5
0,824	13,9	23,9	28,5	21,5	15,0	25,6	24,9	13,7
0,347	31,2	51,1	47,2	42,5	25,1	49,0	26,7	36,2
-								
0,130	71,7	71,0	66,0	67,6	49,2	56,1	68,9	67,1
-								
0,607	75,9	94,8	89,3	84,6	99,5	65,9	69,1	85,3

-								
1,085	90,6	88,2	72,3	89,4	91,1	99,2	61,5	95,9
-								
1,562	94,5	104,4	105,6	81,6	83,6	111,6	83,9	92,0

ASO [uM]	WV-14914				WV-9679			
1,301	7,6	15,7	11,0	17,6	21,5	42,9	33,0	40,1
0,824	12,1	32,6	18,6	24,2	40,6	66,1	60,0	69,2
0,347	23,7	33,9	28,5	40,8	55,0	90,4	96,1	61,0
-								
0,130	62,1	93,1	75,2	79,4	87,9	66,9	75,0	81,5
-								
0,607	85,2	88,2	72,6	89,2	93,9	114,7	111,3	91,1
-								
1,085	79,5	95,3	77,4	76,2	128,8	109,0	94,6	96,3
-								
1,562	115,7	90,2	88,5	84,6	109,1	108,0	75,7	65,6

Tabela 51A. Atividade de determinados oligonucleotídeos.

[1005] Nas Tabelas 51A e 51B:

[1006] Vários oligonucleotídeos de HTT foram testados para *knockdown* de HTT em células GM21756-2 *in vitro* com tratamento de 7 dias. Nessa e em várias outras Tabelas, o experimento envolveu 2 semanas de diferenciação de NPCs (células progenitoras neurais) antes do tratamento com oligonucleotídeo.

[1007] Números indicam a % de HTT restante (em relação ao controle) nas concentrações de oligonucleotídeo

indicadas. 1,00 representaria 100% de mRNA de HTT restante (0,0% de *knockdown*); e 0,0 representará 0,0% de mRNA de HTT restante (100,0% de *knockdown*); os *knockdowns* de HTT do tipo selvagem e HTT mutante são mostrados. Nessa e em várias Tabelas, WV-9679 e outros oligonucleotídeos com uma sequência-base idêntica ou sobreposta são específicos abrangentes.

		tipo selvagem (G)			mutante (A)		
PBS		0,465	0,487	0,538	0,466	0,524	0,519
WV-12892 (NTC)	1 uM	0,436	0,361	0,395	0,504	0,503	0,474
	3 uM	0,396	0,366	0,378	0,476	0,525	0,450
	10 uM	0,406	0,440	0,399	0,416	0,406	0,436
	25 uM	0,440	0,435	0,423	0,399	0,462	0,437
	75 uM	0,455	0,569	0,597	0,571	0,653	0,625
WV-14914	1 uM	0,410	0,450	0,510	0,419	0,496	0,484
	3 uM	0,385	0,487	0,529	0,327	0,497	0,361
	10 uM	0,465	0,531	0,557	0,242	0,347	0,314
	25 uM	0,414	0,526	0,656	0,155	0,338	0,205
	75 uM	0,288	0,721	0,741	0,063	0,135	0,113
WV-9679	1 uM	0,384	0,428	0,436	0,512	0,441	0,434
	3 uM	0,359	0,383	0,427	0,544	0,420	0,491
	10 uM	0,283	0,344	0,387	0,440	0,346	0,346
	25 uM	0,303	0,317	0,290	0,261	0,311	0,289
	75 uM	0,171	0,274	0,189	0,206	0,235	0,180

Tabela 51B. Atividade de determinados oligonucleotídeos.

Oligonucleotídeo	Conc.	tipo selvagem (G)			mutante (A)		
PBS		0,936	0,981	1,083	0,927	1,042	1,031

WV-12892	1 uM	0,877	0,726	0,796	1,002	0,999	0,942
	3 uM	0,798	0,737	0,762	0,946	1,044	0,894
	10 uM	0,818	0,885	0,802	0,827	0,807	0,866
	25 uM	0,885	0,876	0,852	0,793	0,918	0,868
	75 uM	0,915	1,144	1,201	1,135	1,298	1,242
	100 uM	0,818	0,885	0,802	0,827	0,807	0,866
WV-14914	1 uM	0,826	0,907	1,027	0,833	0,986	0,963
	3 uM	0,776	0,980	1,065	0,649	0,987	0,718
	10 uM	0,935	1,068	1,120	0,480	0,689	0,624
	25 uM	0,834	1,058	1,320	0,309	0,671	0,408
	75 uM	0,580	1,452	1,491	0,125	0,268	0,225
	100 uM	0,580	1,452	1,491	0,125	0,268	0,225
WV-9679	1 uM	0,773	0,861	0,877	1,019	0,877	0,863
	3 uM	0,722	0,771	0,859	1,082	0,834	0,976
	10 uM	0,570	0,692	0,778	0,875	0,688	0,688
	25 uM	0,610	0,639	0,583	0,519	0,617	0,575
	75 uM	0,345	0,551	0,381	0,410	0,467	0,357
	100 uM	0,345	0,551	0,381	0,410	0,467	0,357

Tabela 52 Atividade de determinados oligonucleotídeos.

[1008] Vários oligonucleotídeos de HTT foram testados para *knockdown* de HTT em células ND40536 *in vitro*.

[1009] A concentração de oligonucleotídeo usado é mostrada como $\text{exp}10$ em uM (log). As células testadas eram homozigotas para o SNP alvejado pelos oligonucleotídeos.

[1010] Números indicam a % de HTT restante (em relação ao controle) nas concentrações de oligonucleotídeo indicadas. 1,00 representaria 100% de mRNA de HTT restante

(0,0% de *knockdown*); e 0,0 representará 0,0% de mRNA de HTT restante (100,0% de *knockdown*).

log	WV-9679			WV-14914		
-2,000	0,986	1,019	0,979	0,972	0,994	1,005
-1,569	0,862	0,961	0,851	0,958	0,887	0,846
-1,097	0,938	0,870	0,908	0,962	0,958	0,889
-0,620	0,856	0,767	0,820	0,809	0,892	0,769
-0,131	0,749	0,740	0,685	0,681	0,682	0,630
0,346	0,528	0,451	0,521	0,342	0,373	0,339
0,823	0,265	0,256	0,259	0,170	0,157	0,158
1,301	0,097	0,113	0,103	0,085	0,117	0,096

log	WV-21404			WV-21405			WV-21406		
-2,000	1,210	1,066	1,087	0,937	1,182	1,116	0,964	1,047	1,186
-1,569	1,150	1,029	0,838	1,009	0,970	1,003	1,008	0,904	0,919
-1,097	1,036	0,997	1,060	0,926	0,961	0,978	1,068	1,038	1,194
-0,620	0,792	0,625	0,787	0,627	0,856	0,759	0,876	0,949	0,838
-0,131	0,621	0,595	0,753	0,594	0,551	0,638	0,661	0,686	0,680
0,346	0,369	0,348	0,341	0,402	0,393	0,361	0,459	0,454	0,482
0,823	0,139	0,108	0,108	0,186	0,181	0,161	0,196	0,224	0,230
1,301	0,027	0,035	0,034	0,059	0,043	0,045	0,076	0,064	0,070

log	WV-21412			WV-12892			PBS		
-2,000	1,010	0,993	0,998				1,069	0,904	1,034
-1,569	0,904	0,996	1,071	0,829	0,842	0,831	1,186	0,843	
-1,097	0,869	0,938	0,949	1,077	0,921	0,970			
-0,620	0,781	0,783	0,860	1,066	0,970	0,935			
-0,131	0,544	0,573	0,556	0,903	0,936	0,874			
0,346	0,280	0,245	0,287	0,990	0,922	0,959			
0,823	0,104	0,089	0,083	0,942	0,978	0,969			
1,301	0,035	0,028	0,031	0,973	0,916	0,856			

Tabela 53 Atividade de determinados oligonucleotídeos.

[1011] Vários oligonucleotídeos de HTT, incluindo vários oligonucleotídeos de HTT específicos abrangentes, foram

testados quanto ao *knockdown* de HTT em neurônios iCell humanos *in vitro*.

[1012] Na Tabela 53 e várias tabelas, Tabela 54, as concentrações de oligonucleotídeo usado são mostradas em uM.

[1013] Os números representam a % de mRNA de HTT deixada após o tratamento com oligonucleotídeos. 100,0 representaria 100% de nível de HTT (0% de *knockdown*) e 0,0 representaria 0% de nível de HTT (100% de *knockdown*).

Conc.	WV-10787				WV-10790			
10	13,7	17,3	29,0	36,8	39,0	43,1	40,2	58,5
3	17,4	44,1	71,6	49,8	33,8	43,9	46,1	49,8
1	69,0	67,2	86,8	68,6	47,7	60,9		61,8

Conc.	WV-21178				WV-21179				WV-9679			
10	17,9	12,9	16,8	15,2	33,7	28,9	25,3	32,2	15,7		14,8	21,6
3	21,5	28,3	22,4	34,6	17,4	45,8	40,8	57,2	39,8	37,6	41,0	25,2
1	27,9	56,5	50,4	36,4	97,0		72,0	80,9	43,6		87,4	68,7

Conc.	WV-21180				WV-21181				WV-9679			
10	24,1	22,2	53,8	40,3		16,3	30,8	33,9	17,3	26,2	23,3	21,3
3	40,2	46,2	53,3	49,6	36,5	30,3	52,2	34,7	33,0	29,9	35,5	33,6
1	79,9	58,9	84,0	80,7	48,2	46,3	57,7	62,5	53,2	51,3	55,6	41,3

Tabela 54A. Atividade de determinados oligonucleotídeos.

[1014] Nas Tabelas 54A, B e C: Vários oligonucleotídeos de HTT, incluindo vários oligonucleotídeos de HTT de alvejamento de camundongo específicos abrangentes, foram testados quanto ao *knockdown* de HTT em neurônios iCell humanos *in vitro*.

[1015] Os números representam a % de mRNA de HTT deixada após o tratamento com oligonucleotídeos. 100,0

representaria 100% de nível de HTT (0% de *knockdown*) e 0,0 representaria 0% de nível de HTT (100% de *knockdown*).

Conc .	WV-21182				WV-21183				WV-21184			
10	86, 4	94, 7	85,6	93, 4	90,4	75,7	99,8	76,2	52,9	71,5	93,7	91,6
3	99, 3	86, 0	95,6	79, 5	84,8	104, 2	105, 3	102, 1	76,5	91,6	114, 5	102, 3
1	90, 4	90, 9	105, 9	82, 5	108, 5	85,9	105, 7	74,4	119, 7	111, 4	116, 6	79,7

Conc .	WV-21185				WV-21186				WV-21187			
10	55, 9	79, 9	84,1	79, 2	76, 8	107, 4	97,6	112, 9	80, 7	87, 5	95,8	80, 1
3	90, 2	85, 5	81,7	72, 2	89, 8	84,1	104, 5	71,8	77, 3	88, 1	85,5	81, 4
1	81, 3	80, 0	109, 1	66, 3	94, 8	69,1	84,4	68,6	79, 6	87, 6	113, 0	79, 5

Conc .	WV-21188				WV-21189				WV-9679			
10	60, 3	92,1	108, 7	105, 4	78, 4	86,1	83,7	102, 2	17, 3	26, 2	23, 3	21, 3
3	86, 9	103, 0	93,2	83,6	78, 6	111, 7	100, 1	90,7	33, 0	29, 9	35, 5	33, 6
1	97, 0	69,8	113, 8	69,2	87, 1	107, 8	87,5	97,9	53, 2	51, 3	55, 6	41, 3

Tabela 54B. Atividade de determinados oligonucleotídeos.

Conc .	WV-21190				WV-21191				WV-21192			
10	77, 3	80,8	70,4	68,3	61, 4	74,3	96,5	80, 4	56,3	96,7	94, 4	87,2

3	86,8	106,1	100,7	91,0	61,1	87,5	100,4	92,7	70,2	91,1	81,2	85,3
1	81,1	99,3	127,6	108,6	69,0	123,7	102,5	98,7	104,7	104,3	96,8	128,2

Conc .	WV-21193				WV-21194				WV-21195			
10	50,7	96,2	83,7	75,9	74,4	94,0	102,7	95,0	45,3	88,5	83,5	107,5
3	92,6	75,3	106,3	86,5	95,2	111,3	109,4	93,4	71,8	128,3	108,3	98,7
1	97,0	105,7	91,9	80,7	115,6	98,8	106,7	114,0	74,6	150,8	106,6	137,2

Conc .	WV-21196				WV-21197				WV-9679			
10	86,2	83,1	97,1	77,3	70,6	106,2	82,0	92,0	17,3	24,1	20,9	19,5
3	88,0	103,7	105,4	87,0	92,3	97,2	101,6	103,5	29,1	44,2	43,0	37,1
1	105,7	104,3	100,8	128,2	108,1	125,3	95,5	95,9	62,3	56,4	67,6	74,7

Tabela 54C. Atividade de determinados oligonucleotídeos.

Conc .	WV-21198				WV-21199				WV-21200			
10	108,6	92,9	109,2	111,0	80,6	117,5	98,1	91,9	93,4	82,4	126,7	99,1
3	91,9	104,7	137,5	104,6	95,2	90,6	88,5	96,8	93,9	94,3	95,0	84,7
1	130,0	102,6	91,6	99,8	119,4	96,3	97,5	82,6	118,5	126,2	85,9	99,9

Conc .	WV-21201				WV-21202				WV-21203			
--------	----------	--	--	--	----------	--	--	--	----------	--	--	--

10	77, 6	87,5	101, 4	99,8	87,8	101, 5	103, 7	110, 0	82,5	96,8	118, 4	111, 7
3	82, 1	104, 7	101, 1	109, 1	105, 9	103, 2	105, 6	101, 8	111, 8	111, 1	97,0	115, 7
1	94, 2	98,2	91,3	87,1	101, 6	100, 6	82,8	91,3	98,0	146, 9	91,9	85,7

Conc .	WV-21204				WV-21205				WV-9679			
10	79,8	105, 9	91,9	117, 1	102, 9	104, 9	101, 7	100, 9	28, 7	24, 3	28, 4	34, 7
3	100, 6	132, 6	103, 4	110, 9	94,0	101, 9	92,2	105, 8	47, 6	42, 0	50, 8	47, 7
1	114, 8	97,3	107, 2	117, 7	94,7	98,6	120, 5	112, 8	55, 2	56, 6	59, 7	59, 5

Tabela 56A. Atividade de determinados oligonucleotídeos.

[1016] Vários oligonucleotídeos de HTT foram testados para *knockdown* de HTT em neurônios *in vitro*.

[1017] A concentração de oligonucleotídeo usado é mostrada como exp10 em uM. As células usadas são homozigotas para SNP alvejado pelos oligonucleotídeos.

[1018] Os números representam a % de mRNA de HTT deixada após o tratamento com oligonucleotídeos. 100,0 representaria 100% de nível de HTT (0% de *knockdown*) e 0,0 representaria 0% de nível de HTT (100% de *knockdown*).

	WV-9666			WV-9693		
0,921	75,3	73	75,7	92,4	82,4	86,6
0,444	94,6	87	80,7	91,9	95,2	60,1
-0,034	85,7	74,6	77,9	39,3	87,6	94,4
-0,511	85,5	89,5	103,1	85,8	96,7	103
-0,988	90,5	103,5	98,6	111,6	102,6	105,4

-1,465	87,4	102,5	116,2	106,3	106,9	110,1
-1,942	108,7	107,8	115,6	111,6	110,8	116,8

	WV-9679			WV-9491		
0,921	24,3	30,1	23,7	106,3		81,4
0,444	42,6	52,6	41,2	89,5	106,1	97,5
-0,034	66	57,7	58,7	101,6		94,4
-0,511	89,1	81,7	84,9	103,6	82,7	88,7
-0,988	101,4	92,7	98,3	111,8	113,4	95,4
-1,465	94,5	104,7	110,1	112,8	102,9	110,7
-1,942	89,8	122,6	114,1	113,5	108,1	95

Tabela 56B. Atividade de determinados oligonucleotídeos.

[1019] Vários oligonucleotídeos de HTT foram testados para *knockdown* de HTT em células ND0536-1 *in vitro*, com tratamento de 7 dias e diferenciação de 7 dias.

[1020] A concentração de oligonucleotídeo usado é mostrada como 10^{-10} em M.

[1021] Números indicam a % de HTT restante (em relação ao controle) nas concentrações de oligonucleotídeo indicadas. 1,00 representaria 100% de mRNA de HTT restante (0,0% de *knockdown*); e 0,0 representará 0,0% de mRNA de HTT restante (100,0% de *knockdown*). WV-12890 é um NTC.

	WV-9679		WV-14914		WV-12890	
-6,505	0,786	0,949	0,837	0,787	0,684	0,740
-6,204	0,827	0,855	0,775	0,784	0,948	1,173
-5,903	0,781	0,619	0,902	0,804	0,847	1,162
-5,602	0,767	0,665	0,371	0,690	0,933	0,953

-5,301	0,729	0,866	0,275	0,396	1,170	0,775
-5,000	0,401	0,604	0,146	0,113	0,992	0,916

Tabela 57 Atividade de determinados oligonucleotídeos.

[1022] Vários oligonucleotídeos de HTT foram testados para *knockdown* de HTT em iNeurons *in vitro*.

[1023] A concentração de oligonucleotídeo usado é mostrada como $\times 10$ em μM (Conc.).

[1024] Os números representam a % de mRNA de HTT deixada após o tratamento com oligonucleotídeos. 100,0 representaria 100% de nível de HTT (0% de *knockdown*) e 0,0 representaria 0% de nível de HTT (100% de *knockdown*).

Conc.	WV-21404				WV-21405			
1,301	16,8	16,5	38,9	24,5	4,6	18,8	16,9	7,6
0,824	45,6	11,4	22,1	26,8	23,4	34,2	13,7	29,1
0,347	50,2	46,2	5,1	51,8	28,6	18,6	23,0	43,2
-0,130	47,0	48,9	49,6	47,1	50,6	44,0	49,3	56,0
-0,607	107,0	81,5	125,4	57,3	94,0	109,5	80,4	76,4
-1,085	104,1	83,2	133,4	110,7	80,5	96,1	103,3	82,2
-1,562	63,8	114,5	121,4	92,6		75,0	107,7	120,6

Conc.	WV-21406				WV-21412			
1,301	1,3	15,8	29,8	21,1	1,2	11,4	30,9	8,8
0,824	24,4	18,4	15,6	26,3	17,6	0,1	18,4	9,9
0,347	36,6	54,8	50,5	42,3	12,9	27,1	18,4	21,7
-0,130	77,2	55,5	73,7	54,5	45,4	38,3	30,0	49,7
-0,607	99,5	71,6	87,4	119,5		83,7	114,5	71,5
-1,085		93,5	110,4	79,2	110,1	101,9	95,3	76,3
-1,562	96,2	119,6	101,3	111,3	108,5	110,0	108,6	91,0

Conc.	WV-23689				WV-23690			
1,301	7,5		3,2	13,6	6,8	9,8	8,2	6,2
0,824	7,1	8,6	36,2	6,5	18,8	14,7	12,2	11,0
0,347	15,1	30,7	34,5	32,6	20,9	30,3	32,0	54,8
-0,130	38,9	51,1	55,3	52,5	53,6	51,8	38,5	79,7
-0,607	91,6	77,7	93,0	104,0	101,7	95,2	106,1	106,0
-1,085	87,7	128,1	100,2	87,7	95,8	94,8	79,1	91,9
-1,562	66,7	114,9	116,5	106,7	116,6		102,7	127,2

Conc.	WV-23691				WV-23692			
1,301	14,8	23,1	26,4	36,6	5,3	12,0	24,2	12,5
0,824	37,6	36,7	31,0	20,5	37,2	31,8	25,8	12,7
0,347	34,1	45,7		48,0	37,2	24,8	13,5	29,4
-0,130	54,6	86,9	63,7	75,2	51,7	40,0	58,5	75,8
-0,607	109,6	91,2	88,2	91,1	96,4	86,6	87,3	84,7
-1,085	104,4		90,5	79,8	104,3	84,1	79,4	84,8
-1,562	74,6	70,7	65,6	87,9	79,8	78,6	85,2	101,0

Conc.	WV-14914				WV-9679			
1,301	3,7	31,9	15,3	26,9	23,1	49,0	27,9	27,8
0,824	40,7	26,8	15,5	23,0	35,4	52,9	39,1	64,1
0,347	28,1	10,9	42,5	31,2	58,4	58,4	50,1	75,0
-0,130	29,9	51,5	55,9	54,3	96,6		91,7	
-0,607	70,0	77,1	79,1	66,7	115,9		93,7	86,9
-1,085	70,7	85,8	68,6	86,0			72,4	102,2
-1,562	78,4	77,3	101,5	72,7	98,5	78,5	120,9	102,9

[1025] Tabela 58 Atividade de determinados oligonucleotídeos.

[1026] Vários oligonucleotídeos de HTT foram testados para *knockdown* de HTT em células *in vitro*.

[1027] Os números representam a % de mRNA de HTT deixada após o tratamento com oligonucleotídeos. 100,0 representaria 100% de nível de HTT (0% de *knockdown*) e 0,0 representaria 0% de nível de HTT (100% de *knockdown*).

WV-9491	100	WV-21300	108,5	WV-21278	78,2	WV-21323	109,2
WV-9679	60,6	WV-21301	111,7	WV-21279	60,2	WV-21324	52,4
WV-14914	27,4	WV-21302	53,8	WV-21280	75,9	WV-21325	113,8
WV-12282	57,4	WV-21303	97,1	WV-21281	81	WV-21326	88,3
WV-21260	56,5	WV-21304	66,2	WV-21282	104,8	WV-21327	110,7
WV-21261	61,2	WV-21305	103,1	WV-21283	90,5	WV-21328	92,4
WV-21262	81,6	WV-21306	71,2	WV-21284	108,4	WV-21329	98,2
WV-21264	79	WV-21307	112,5	WV-21285	107,4	WV-21330	66,4
WV-21265	76,2	WV-21308	63,7	WV-21286	87,5	WV-21331	103,9
WV-21266	79	WV-21309	102,3	WV-21287	107,4	WV-21332	103,9
WV-21267	29,6	WV-21310	69,6	WV-21288	94,4	WV-21333	109,4
WV-21268	39,1	WV-21312	80,4	WV-21289	111,4	WV-21334	104,6
WV-21269	60,5	WV-21313	123	WV-21290	93,8	WV-21335	117,7
WV-21270	54	WV-21314	85,3	WV-21291	94,8	WV-21336	86,2
WV-21271	34,6	WV-21315	101,2	WV-21292	93,7	WV-21337	88,2
WV-21272	56,5	WV-21316	101,9	WV-21293	90,5	WV-21338	70,3
WV-21273	53,5	WV-21317	102	WV-21294	117,7	WV-21339	112,5
WV-17782	29,3	WV-21318	40	WV-21295	110,7	WV-21340	110,2
WV-21274	28,4	WV-21319	100,6	WV-21296	106,9	WV-21341	113,2
WV-21275	39,9	WV-21320	44,1	WV-21297	100,2	WV-21342	95,7
WV-21276	45,6	WV-21321	100,4	WV-21298	92	WV-21343	99,5
WV-21277	65,1	WV-21322	57,5	WV-21299	96,5		

Tabela 59 Atividade de determinados oligonucleotídeos.

[1028] Vários oligonucleotídeos de HTT foram testados para *knockdown* de HTT em células *in vitro*.

[1029] Números indicam a % de HTT restante (em relação ao controle) nas concentrações de oligonucleotídeo indicadas. 1,00 representaria 100% de mRNA de HTT restante (0,0% de *knockdown*); e 0,0 representará 0,0% de mRNA de HTT restante (100,0% de *knockdown*).

WV-12258	WV-12259	WV-12260	WV-12261	WV-12262	WV-12263	WV-12264	WV-12265	WV-12266	WV-12267	WV-12268
----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------

0,845	0,627	0,702	0,573	0,855	0,906	0,681	0,507	1,015	0,902	1,146
0,852	0,663	0,787	0,525	0,708	0,901	0,548	0,64	0,84	1,05	0,905
0,905	0,698	0,758	0,622	0,456	0,982	0,661	0,441	0,811		1,092

WV- 12269	WV- 12270	WV- 12271	WV- 12272	WV- 12273	WV- 12274	WV- 12275	WV- 12276	WV- 12277	WV- 12278	WV- 12279
0,836	1,111	0,801	0,844	1,18	0,996	1,062	0,979	0,91	0,897	0,59
0,716	0,95	0,693	0,778	0,786	0,905	1,035	0,988	1,022	0,971	0,549
1,032	0,871	0,804	0,78	0,915	1,07	0,968	1,011	0,953	0,822	0,659

WV- 12280	WV- 12281	WV- 12282	WV- 12283	WV- 12284	WV- 12285	WV- 12286	WV- 12287	WV- 9679		
0,712	0,509	0,476	1,137	0,453	0,511	0,783	0,836	0,263		
0,764	0,468	0,493	1,054	0,544	0,656	0,641	0,809	0,268		
0,75	0,382		0,948	0,545	0,591	0,721	1,053	0,25		

[1030] Tabela 60 Atividade de determinados

oligonucleotídeos.

[1031] Vários oligonucleotídeos de HTT, incluindo vários oligonucleotídeos de HTT específicos abrangentes, foram testados quanto ao *knockdown* de HTT em neurônios iCell *in vitro* a 10 uM.

[1032] Os números representam a % de mRNA de HTT deixada após o tratamento com oligonucleotídeos. 100,0 representaria 100% de nível de HTT (0% de *knockdown*) e 0,0 representaria 0% de nível de HTT (100% de *knockdown*).

WV- 1078 3	WV- 1078 4	WV- 1078 5	WV- 1078 6	WV- 1078 7	WV- 1078 8	WV- 1078 9	WV- 1079 0	WV- 9679	WV- 9491	WV- 1079 1	WV- 1079 2
99,3	95,6	85,7	53,3	32,5	48,3	66,3		17,8	104, 9	41,1	77,1
73,6	83,4	72,1	51,2	37,1	54,3	59,1	26,9	30,4	97,4	33,7	72,2
73,4	82,5	74,8	55,6	41,1	67,2	63,8	35	25,4	97,6	34,4	81,1

WV- 10793	WV- 10794	WV- 10795	WV- 10796	WV- 10797	WV- 10798	WV- 10799	WV- 10800	WV- 10801	WV- 10802	WV- 10803
76	70,7	62,6	79,9	92,6	100	73	64,6	69,8	82,8	95,8

78,7	81	60,5	83,3	87,9	107,2	99,4	72,8	77,8	87	86,1
82,9	68,4	64,6	82,5	80,6	99,6	93,7	81,7	85,4	88,9	88,7

WV-10804	WV-10805	WV-10806	WV-10807	WV-10808	WV-10809
89,3	91	46,5	87,7	69,3	81
78,2	78,8	43	89,8	74,7	86,8
77,6	78,4	51,6	105,6	73,7	98,6

WV-10810	WV-10811	WV-10812	WV-10813	WV-10814	WV-10815	WV-10816	WV-10817
47,4	44,3	72,9	79,6	107,2	58,7	73	110,5
51,5	47,9	78,2	71,7	108,1	57,2	77,6	87,3
59,4	44,7	85,3	90,2		58,6	70,6	93,8

Tabela 61 Atividade de determinados oligonucleotídeos.

[1033] Tabelas 61A e 61B:

[1034] Vários oligonucleotídeos de HTT foram testados para *knockdown* de HTT em células iNeurons *in vitro*.

[1035] A concentração de oligonucleotídeo usado é mostrada como exp10 em uM.

[1036] Números indicam a % de HTT restante (em relação ao controle) nas concentrações de oligonucleotídeo indicadas. 1,00 representaria 100% de mRNA de HTT restante (0,0% de *knockdown*); e 0,0 representará 0,0% de mRNA de HTT restante (100,0% de *knockdown*).

Conc.	WV-14915			WV-15079			WV-14914		
1,3	0,347	0,154	0,178	0,544	0,167	0,171	0,649	0,111	0,13
0,82	0,705	0,233	0,207	0,891	0,285	0,119	1,106	0,181	0,106
0,35	1,058	0,549	0,469	1,558	0,599	0,271	0,865	0,359	0,268
-0,13	0,795	0,641	0,71	0,838	0,927	0,594	0,689	0,781	0,714
-0,61	0,861	1,042	0,732	1,002	0,879	0,769	1,032	1,161	0,729
-1,08	0,95	1,252	0,77	1,297	1,275	0,818	1,273	1,262	0,702
-1,56	0,998	1,044	1,119	1,104	1,154	0,976	1,173	1,15	0,9
-2,04	0,872	0,965	0,961	1,015	0,958	0,88	0,947	0,954	1,046

Conc.	WV-15080			WV-15077		
1,3	0,381	0,161	0,106	0,373	0,321	0,293
0,82	0,517	0,259	0,031	0,83	0,586	0,456
0,35	0,443	0,4	0,173	0,93	0,926	0,702
-0,13	0,641	0,713	0,46	1,089	1,115	0,581
-0,61	1,083	1,046	0,617	1,39	1,586	1,078
-1,08	1,205	1,164	0,699	1,445	1,547	1,026
-1,56	1,305	1,035	1,024	1,277	1,304	0,997
-2,04	0,994	0,887	0,915	0,967	1,175	0,877

Conc.	WV-12282			WV-12283		
1,3	0,369	0,301	0,307	0,751	0,682	0,662
0,82	0,628	0,641	0,403	0,992	0,972	0,867
0,35	0,878	0,876	0,731	1,538	1,357	1,022
-0,13	1,044	1,045	1,067	1,398	1,629	1,037
-0,61	1,257	1,281	0,982	1,478		1,162
-1,08	1,103	1,299	0,918	1,268	1,637	1,063
-1,56	1,486	1,412	1,192		1,482	1,095
-2,04	0,962	1,059	1,036	0,903	1,108	1,265

Conc.	WV-12284			WV-15078			WV-9679		
1,3	0,438	0,413	0,321	0,439	0,366	0,334	0,279	0,295	0,172
0,82	0,517	0,664	0,625	0,747	0,575	0,529	0,522	0,556	0,444
0,35	1,105	0,908	0,788	1,013	0,935	0,895	0,893	0,924	0,581
-0,13	1,307	0,796	0,932	1,406	1,08	1,031	1,268	1,209	0,821
-0,61	1,331	1,475	0,914	1,331	1,413	1,081	1,292	1,124	0,983
-1,08	1,367	1,549	1,141	1,316	1,464	1,127	1,343	1,241	1,119
-1,56	1,403	1,339	1,107		1,474	1,12	1,49	0,685	1,131
-2,04	1,089	1,004		1,052	0,997		1,161	1,079	

Conc.	WV-12892 NTC

1	1,063	0,961	0,939
0,523	0,976	1,09	1,025
0,046	1,021	0,87	1,016
-0,431	0,871	1,079	1,07
-0,908	1,042	1,005	1,005
-1,386	0,965		0,954
-1,863	1,06		0,992

Tabela 61B. Atividade de determinados oligonucleotídeos.

	WV-14915			WV-15079			WV-14914		
1,3	0,221	0,186	0,145	0,183	0,183	0,172	0,107	0,112	0,087
0,82	0,279	0,301	0,349	0,236	0,292	0,299	0,137	0,141	0,122
0,35	0,431	0,503	0,59	0,436	0,479	0,554	0,263	0,23	0,288
-0,13	0,642	0,678	0,694	0,586	0,625	0,656	0,495	0,441	0,568
-0,61	0,811	0,892	0,828	0,807	0,801	0,799	0,721	0,622	0,769
-1,08	0,869	0,805	0,732	0,833	0,811	0,758	0,886	0,76	0,784
-1,56	0,918	0,87	0,811	1,036	0,915	0,849	0,943	0,787	0,858
-2,04	1,026	0,802		0,985	0,835		0,929	0,772	

	WV-15080			WV-15077			WV-12282		
1,3	0,108	0,109	0,09	0,348	0,299	0,301	0,37	0,338	0,348
0,82	0,128	0,13	0,129	0,529	0,41	0,476	0,547	0,496	0,552
0,35	0,204	0,229	0,242	0,647	0,6	0,79	0,731	0,692	0,865
-0,13	0,521	0,413	0,478	0,841	0,783	0,868	0,878	0,789	1,017
-0,61	0,696	0,605	0,723	1,01	0,82	0,964	0,994	0,804	0,936
-1,08	0,84	0,702	0,742	0,931	0,965	0,984	0,943	0,742	1,001
-1,56	0,999	0,742	0,838	0,97	0,852	0,883	1,094	0,852	0,974
-2,04	0,988	0,747		0,924	0,775		0,924	0,703	

	WV-12283			WV-12284			WV-15078 SR		
1,3	0,727	0,8	0,718	0,417	0,266	0,41	0,34	0,332	0,366
0,82	0,883	0,773	0,829	0,607	0,521	0,592	0,55	0,49	0,573
0,35	0,904	0,754	1,043	0,719	0,73	0,83	0,695	0,601	0,8
-0,13	0,959	0,883	1,092	0,873	0,802	0,774	0,931	0,764	0,894
-0,61	1,027	0,79	1,098	0,964	0,78	0,389	0,964	0,741	1,003

-1,08	0,916	0,904	1,197	0,999	0,82	1,061	0,992	0,835	1,069
-1,56	1,003	0,837	1,017	1,076	0,818	1,036	1,083	0,852	0,958
-2,04	0,772	0,759		0,848	0,738		1,013	0,763	

	WV-9679			WV-12892 NC			Sem Rx		
1,3	0,214	0,18	0,234	0,96	0,711	0,952	0,989	0,89	1,025
0,82	0,493	0,501	0,504	1,006	0,829	1,024	1,104	0,781	1,013
0,35	0,665	0,583	0,659	0,965	0,813	1,005	0,992	0,74	1,006
-0,13	0,84	0,65	0,871	1,109	0,744	1,066	1,016	0,614	1,013
-0,61	1,004	0,717	0,953	1,102	0,872	1,086	1,09	0,714	0,963
-1,08	0,956	0,918	0,983	1,044	0,871	1,047	1,031	0,813	0,956
-1,56	1,077	0,744	1,037	1,147	1,148	1,09	1,169	0,772	1,068
-2,04	0,986	0,847		1,075	0,809				

Tabela 62A. Atividade de determinados oligonucleotídeos.

[1037] Tabelas 62A, 62B, 62C, 62D e 62E:

Vários oligonucleotídeos de HTT foram testados para *knockdown* de HTT em neurônios *in vitro*. As células usadas são heterozigotas para os SNPs alvejados pelos oligonucleotídeos.

[1038] A concentração de oligonucleotídeo usado é mostrada como $\text{exp}10$ em μM .

[1039] Números indicam a % de HTT restante (em relação ao controle) nas concentrações de oligonucleotídeo indicadas. 1,00 representaria 100% de mRNA de HTT restante (0,0% de *knockdown*); e 0,0 representará 0,0% de mRNA de HTT restante (100,0% de *knockdown*); os *knockdowns* de HTT wt e mt são mostrados.

	WV-12282 wt				WV-12282 mt			
-7,699	0,674	0,725	0,713	0,814	0,083	0,093	0,093	0,080
-8,000	0,803	0,852	0,902	0,983	0,234	0,189	0,262	0,205
-8,301	0,800	0,889	0,905	0,966	0,418	0,357	0,496	0,353

-8,602	0,950	0,959	0,981	0,851	0,647	0,501	0,675	0,521
-8,903	0,923	0,979	1,045	0,967	0,744	0,671	0,811	0,654
-9,204	0,998	1,001	0,998	0,973	0,839	0,801	0,955	0,722
-9,505	1,030	0,985	1,031	0,999	0,902	0,839	0,918	0,861
-9,806	0,868	1,008	0,864	1,178	0,879	0,953	1,005	0,912
-								
10,107	0,835	1,036	0,898	1,069	0,940	1,188	0,981	0,998

Tabela 62B. Atividade de determinados oligonucleotídeos.

	WV-14914 wt				WV-14914 mt			
-								
7,69897	0,707	0,787	0,611	0,693	0,098	0,107	0,096	0,101
-8,000	0,936	0,872	0,879	0,874	0,204	0,219	0,233	0,187
-8,301	0,968	1,033	0,959	0,634	0,348	0,386	0,382	0,413
-8,602	1,057	0,962	1,033	0,772	0,637	0,504	0,613	0,551
-8,903	0,907	0,946	1,105	0,886	0,657	0,675	0,774	0,716
-9,204	0,966	0,897	1,085	0,854	0,874	0,812	0,878	0,755
-9,505	0,916	0,839	1,103	1,056	0,815	0,805	0,970	0,875
-9,806	0,900	0,954	1,040	0,916	0,852	0,889	0,922	1,066
-10,107	0,941	1,047	0,998	1,058	0,898	0,997	0,993	1,034

Tabela 62C. Atividade de determinados oligonucleotídeos.

	WV-15080 wt				WV-15080 mt			
-7,699	0,387	0,434	0,390	0,343	0,091	0,109	0,085	0,098
-8,000	0,687	0,703	0,646	0,576	0,181	0,200	0,172	0,179

-8,301	1,125	0,970	0,913	0,770	0,445	0,443	0,345	0,452
-8,602	1,124	0,889	1,133	0,822	0,603	0,682	0,537	0,633
-8,903	1,021	1,046	1,106	0,769	0,761	0,751	0,571	0,779
-9,204	0,952	1,020	1,034	0,891	0,929	0,792	0,869	0,800
-9,505	0,909	1,260	0,926	0,974	0,910	0,880	0,858	0,853
-9,806	0,949	1,107	0,988	0,976	0,918	0,961	0,997	0,934
-								
10,107	0,927	1,054	0,978	0,979	1,199	1,111	0,934	1,028

Tabela 62D. Atividade de determinados oligonucleotídeos.

	WV-15078 wt				WV-15078 mt			
-7,699	0,090	0,098	0,096	0,084	0,050	0,056	0,049	0,058
-8,000	0,190	0,195	0,200	0,192	0,095	0,098	0,104	0,112
-8,301	0,531	0,425	0,395	0,418	0,278	0,263	0,274	0,257
-8,602	0,609	0,590	0,640	0,563	0,434	0,446	0,475	0,455
-8,903	0,693	0,789	0,816	0,679	0,648	0,598	0,635	0,647
-9,204	0,736	0,835	0,856	0,748	0,828	0,708	0,770	0,726
-9,505	0,910	1,092	0,978	0,815	0,891	0,793	0,899	0,822
-9,806	0,882	1,135	0,982	0,934	1,016	0,866	0,951	0,960
-								
10,107	1,015	1,065	0,984	0,928	1,253	1,079	1,118	1,026

Tabela 63 Atividade de determinados oligonucleotídeos.

[1040] Vários oligonucleotídeos de HTT foram testados para *knockdown* de HTT em neurônios iCell *in vitro*, com tratamento de 7 dias.

[1041] Números indicam a % de HTT restante (em relação ao controle) nas concentrações de oligonucleotídeo

indicadas. 1,00 representaria 100% de mRNA de HTT restante (0,0% de *knockdown*); e 0,0 representará 0,0% de mRNA de HTT restante (100,0% de *knockdown*); os *knockdowns* de HTT do tipo selvagem e HTT mutante são mostrados.

Oligonucleotídeo	Conc.	tipo selvagem (G)			mutante (A)		
NTC	10 uM	0,87	1,21	0,90	0,98	1,20	0,81
		7	6	8	0	8	2
WV-12282	0,1 uM	1,09	0,99	0,80	0,74	0,74	0,70
		7	5	4	7	7	3
	1 uM	1,12	1,12	1,06	0,69	0,64	0,66
		7	4	5	2	5	4
	10 uM	2,03	0,55	1,27	0,48	0,35	0,37
		8	4	3	6	1	9
WV-12283	0,1 uM	0,52	0,99	0,59	0,49	0,84	0,68
		4	8	9	6	4	5
	1 uM	1,21	0,97	0,98	0,92	0,75	0,69
		1	5	7	6	4	3
	10 uM	0,73	0,50	0,90	0,51	0,60	0,43
		6	3	7	3	5	2
WV-14914	0,1 uM	0,74	0,63	1,31	0,56	0,53	0,87
		3	8	3	5	7	9
	1 uM	1,21	0,96	0,60	0,45	0,45	0,46
		3	1	7	7	3	8
	10 uM	0,82	0,56	1,06	0,22	0,22	0,24
		3	5	2	0	5	3
WV-15078	0,1 uM	0,86	1,15	1,08	0,68	0,84	0,83
		4	4	6	6	4	6

	1 uM	1,71 8	0,88 6	1,37 8	0,54 5	0,39 1	0,52 8
	10 uM	0,67 4	0,47 4	0,63 5	0,22 9	0,21 7	0,22 9
WV-15080	0,1 uM	1,00 0	1,15 7	1,16 5	0,80 3	0,76 1	0,80 9
	1 uM	0,92 6	0,93 9	1,63 9	0,44 8	0,45 3	0,62 5
	10 uM	0,41 3	0,41 8	0,19 1	0,31 9	0,32 2	0,20 5

[1042] Adicionalmente a esses experimentos, confirmou-se que todos dentre WV-10787, WV-10790, WV-21178, WV-21179, WV-21180 e WV-21181 diminuem a quantidade de expressão de muHTT, sem nenhum, com pouco ou com significativamente menos efeito na expressão de wt HTT (dados não mostrados); assim, os todos os mesmos mostram mediar o *knockdown* específico para alelo.

Tabela 64 Atividade de determinados oligonucleotídeos.

[1043] Essa tabela apresenta uma compilação de dados de diversos experimentos em que a eficácia de vários oligonucleotídeos de HTT foi testada em neurônios *in vitro*.

[1044] Vários oligonucleotídeos de HTT foram testados para *knockdown* de HTT em neurônios *in vitro*. Os oligonucleotídeos foram entregues nas concentrações indicadas. Números (% de HTT) representam % de HTT restante, em que 100,0 representaria 100,0% de HTT restante (0,0% de *knockdown*) e 0,0% representaria 0,0% de HTT restante (100,0% de *knockdown*).

[1045] Réplicas de vários experimentos são mostradas. Nem todos os controles são necessariamente mostrados.

Oligo-nucleotídeo	Conc. (uM)	% de HTT	Oligo-nucleotídeo	Conc. (uM)	% de HTT	Oligo-nucleotídeo	Conc. (uM)	% de HTT
WV-22946	20	30,1	WV-30115	20	62,8			
WV-12890	20	128,8	WV-22948	20	34,4	WV-30116	20	70,0
WV-12891	20	126,4	WV-22949	20	24,1	WV-30117	20	86,8
WV-12892	20	125,7	WV-22950	20	56,9	WV-30118	20	84,6
WV-14914	20	14,4	WV-22951	20	43,5	WV-30119	20	87,0
WV-22920	20	118,8	WV-22952	20	29,4	WV-30120	20	103,3
WV-22921	20	108,0	WV-22953	20	44,0	WV-30121	20	91,2
WV-22922	20	97,3	WV-22954	20	71,4	WV-30122	20	103,4
WV-22923	20	79,2	WV-22955	20	44,4	WV-30123	20	98,6
WV-22924	20	91,3	WV-22956	20	60,6	WV-30124	20	91,6
WV-22925	20	99,3	WV-22958	20	56,1	WV-30125	20	117,4
WV-22926	20	75,1	WV-22959	20	38,1	WV-30126	20	103,0
WV-22927	20	87,9	WV-22960	20	52,7	WV-30127	20	105,7
WV-22928	20	78,8	WV-22961	20	51,6	WV-30128	20	119,4
WV-22929	20	70,1	WV-22962	20	36,0	WV-30129	20	120,8
WV-22930	20	75,0	WV-22963	20	35,8	WV-30130	20	112,5
WV-22931	20	60,3	WV-22964	20	37,6	WV-30131	20	118,2
WV-22932	20	100,8	WV-22965	20	52,3	WV-30132	20	91,7
WV-22933	20	110,7	WV-22966	20	50,6	WV-9679	20	70,4
WV-22934	20	84,4	WV-22967	20	51,8	mock	0	100,0
WV-22935	20	125,9	WV-22968	20	69,1	WV-12890	20	112,3
WV-22936	20	116,1	WV-22969	20	63,0	WV-14914	20	63,1
WV-22937	20	97,6	WV-22970	20	35,9	WV-30133	20	104,2
WV-22938	20	110,5	WV-22971	20	71,6	WV-30134	20	101,0
WV-22939	20	113,5	WV-22972	20	58,1	WV-30135	20	101,9
WV-22940	20	106,3	WV-22973	20	52,9	WV-30136	20	100,5
WV-22941	20	72,3	WV-9679	20	12,1	WV-30137	20	114,1
WV-22942	20	89,1	mock	0	100,0	WV-30138	20	108,2
WV-22943	20	104,9	WV-12890	20	84,4	WV-30139	20	97,2
WV-22944	20	60,0	WV-12891	20	109,2	WV-30140	20	101,1
WV-22945	20	80,7	WV-12892	20	42,2	WV-30141	20	96,6
WV-22946	20	90,7	WV-14914	20	10,6	WV-30142	20	75,6

WV-22947	20	89,8	WV-22974	20	102,5	WV-30143	20	101,6
WV-22948	20	96,1	WV-22975	20	87,8	WV-30144	20	104,0
WV-22949	20	88,9	WV-22976	20	86,9	WV-30145	20	110,4
WV-22950	20	123,1	WV-22977	20	64,2	WV-30146	20	115,6
WV-22951	20	115,1	WV-22978	20	83,1	WV-30147	20	96,3
WV-22952	20	79,5	WV-22979	20	80,6	WV-30148	20	88,9
WV-22953	20	124,5	WV-22980	20	74,8	WV-30149	20	90,9
WV-22954	20	103,4	WV-22981	20	97,1	WV-30150	20	104,0
WV-22955	20	86,0	WV-22982	20	59,7	WV-30151	20	100,1
WV-22956	20	102,6	WV-22983	20	62,9	WV-30152	20	113,2
WV-22957	20	102,0	WV-22984	20	71,3	WV-30153	20	105,6
WV-22958	20	101,7	WV-22985	20	59,3	WV-30154	20	103,7
WV-22959	20	85,5	WV-22986	20	70,4	WV-30155	20	94,9
WV-22960	20	95,3	WV-22987	20	89,2	WV-30156	20	88,5
WV-22961	20	95,0	WV-22988	20	55,3	WV-30157	20	89,4
WV-22962	20	58,8	WV-22989	20	122,8	WV-30158	20	113,1
WV-22963	20	79,1	WV-22990	20	112,7	WV-30159	20	104,6
WV-22964	20	72,5	WV-22991	20	94,7	WV-30160	20	99,0
WV-22965	20	65,3	WV-22992	20	88,2	WV-30161	20	119,5
WV-22966	20	76,2	WV-22993	20	89,1	WV-30162	20	87,1
WV-22967	20	60,8	WV-22994	20	78,5	WV-30163	20	66,3
WV-22968	20	101,1	WV-22995	20	54,2	WV-30164	20	77,4
WV-22969	20	116,2	WV-22996	20	74,9	WV-30165	20	66,1
WV-22970	20	81,8	WV-22997	20	77,4	WV-30166	20	74,6
WV-22971	20	105,2	WV-22998	20	52,7	WV-30167	20	95,8
WV-22972	20	81,4	WV-22999	20	56,4	WV-30168	20	51,1
WV-22973	20	101,8	WV-23000	20	57,3	WV-30169	20	61,2
WV-9679	20	23,6	WV-23001	20	75,6	WV-30170	20	89,6
mock	0	100,0	WV-23002	20	78,7	WV-30171	20	65,2
WV-12890	20	102,3	WV-23003	20	88,8	WV-30172	20	76,4
WV-12891	20	92,2	WV-23004	20	74,5	WV-30173	20	103,5
WV-12892	20	98,7	WV-23005	20	97,0	WV-30174	20	91,1
WV-14914	20	10,9	WV-23006	20	49,1	WV-30175	20	78,6
WV-22974	20	105,1	WV-23007	20	76,0	WV-30176	20	96,6
WV-22975	20	82,9	WV-23008	20	81,4	WV-30177	20	79,3
WV-22976	20	91,1	WV-23009	20	71,5	WV-30178	20	86,1
WV-22977	20	72,2	WV-23010	20	94,9	WV-30179	20	107,3
WV-22978	20	71,5	WV-23011	20	75,3	WV-30180	20	93,8

WV-22979	20	72,4	WV-23012	20	87,6	WV-30181	20	87,7
WV-22980	20	59,2	WV-23013	20	77,7	WV-30182	20	96,9
WV-22981	0	75,6	WV-23014	20	74,5	WV-30183	20	84,9
WV-22982	20	70,5	WV-23015	20	73,3	WV-30184	20	77,7
WV-22983	20	57,5	WV-23016	20	34,8	WV-30185	20	86,5
WV-22984	20	64,9	WV-23017	20	59,6	WV-30186	20	77,1
WV-22985	20	64,0	WV-23018	20	39,7	WV-30187	20	86,3
WV-22986	20	66,2	WV-23019	20	46,7	WV-30188	20	97,2
WV-22987	20	77,0	WV-23020	20	71,0	WV-30189	20	77,9
WV-22988	20	65,3	WV-23021	20	40,1	WV-30190	20	90,5
WV-22989	20	83,6	WV-23022	20	72,9	WV-30191	20	94,2
WV-22990	20	97,0	WV-23023	20	68,3	WV-30192	20	70,6
WV-22991	20	75,2	WV-23024	20	66,7	WV-30193	20	77,2
WV-22992	20	88,1	WV-23025	0	136,9	WV-30194	20	103,5
WV-22993	20	83,7	WV-23026	20	73,0	WV-30195	20	71,9
WV-22994	20	68,8	WV-23027	20	72,0	WV-30196	20	82,4
WV-22995	20	52,1	WV-23028	20	71,2	WV-30197	20	84,9
WV-22996	20	78,9	WV-23029	20	69,4	WV-30198	20	70,1
WV-22997	20	77,6	WV-23030	20	94,5	WV-30199	20	55,7
WV-22998	20	56,5	WV-23031	20	41,2	WV-30200	20	71,2
WV-22999	20	67,0	WV-23032	20	55,3	WV-30201	20	86,3
WV-23000	20	66,2	WV-23033	20	42,9	WV-30202	20	92,7
WV-23001	20	56,2	WV-23034	20	13,3	WV-30203	20	98,4
WV-23002	20	65,5	WV-23035	20	33,3	WV-9679	20	72,9
WV-23003	20	41,3	WV-23036	20	37,2	mock	0	100,0
WV-23004	20	57,3	WV-23037	20	72,8	WV-12890	20	111,5
WV-23005	20	57,0	WV-23038	20	89,4	WV-12892	20	133,4
WV-23006	20	57,4	WV-23039	20	75,4	WV-14914	20	21,5
WV-23007	20	79,1	WV-23040	20	83,9	WV-22956	20	100,4
WV-23008	20	64,2	WV-23041	20	76,3	WV-22957	20	97,2
WV-23009	20	65,6	WV-23042	20	33,5	WV-22958	20	63,5
WV-23010	20	74,1	WV-23043	20	66,5	WV-22960	20	64,0
WV-23011	20	65,0	WV-23044	20	60,9	WV-22962	20	52,7
WV-23012	20	61,3	WV-23045	20	48,5	WV-22963	20	64,3
WV-23013	20	50,7	WV-9679	20	14,4	WV-22964	20	52,5
WV-23014	20	59,1	mock	0	100,0	WV-31627	20	65,9
WV-23015	20	69,3	WV-12890	20	111,2	WV-31628	20	85,5
WV-23016	20	40,0	WV-14914	20	49,8	WV-31629	20	80,5

WV-23017	20	58,1	WV-30057	20	111,8	WV-31814	20	101,7
WV-23018	20	53,9	WV-30058	20	67,1	WV-31815	20	86,1
WV-23019	20	72,9	WV-30059	20	79,6	WV-31816	20	101,4
WV-23020	20	79,4	WV-30060	20	85,0	WV-31817	20	77,2
WV-23021	20	69,8	WV-30061	20	91,7	WV-31818	20	87,3
WV-23022	20	80,2	WV-30062	20	105,3	WV-31819	20	98,2
WV-23023	20	84,9	WV-30063	20	90,4	WV-31820	20	46,7
WV-23024	20	69,8	WV-30064	20	92,7	WV-31821	20	67,2
WV-23025	20	70,3	WV-30065	20	102,0	WV-31822	20	68,2
WV-23026	20	80,0	WV-30066	20	99,6	WV-31823	20	74,7
WV-23027	20	55,3	WV-30067	20	83,7	WV-31824	20	69,9
WV-23028	20	86,2	WV-30068	20	98,4	WV-31825	20	71,4
WV-23029	20	106,9	WV-30069	20	97,7	WV-31826	20	94,8
WV-23030	20	111,0	WV-30070	20	92,5	WV-31827	20	68,3
WV-23031	20	108,4	WV-30071	20	94,1	WV-31828	20	40,0
WV-23032	20	111,7	WV-30072	20	83,0	WV-31829	20	78,1
WV-23033	20	92,7	WV-30073	20	99,0	WV-31830	20	101,6
WV-23034	20	91,9	WV-30074	20	105,6	WV-31831	20	110,5
WV-23035	20	75,7	WV-30075	20	86,3	WV-31832	20	94,3
WV-23036	20	82,3	WV-30076	20	86,0	WV-31833	20	82,1
WV-23037	20	87,9	WV-30077	20	90,0	WV-31834	20	93,9
WV-23038	20	104,2	WV-30078	20	73,8	WV-31835	20	87,6
WV-23039	20	88,1	WV-30079	20	52,3	WV-31836	20	98,9
WV-23040	20	73,8	WV-30080	20	81,0	WV-31837	20	85,4
WV-23041	20	105,4	WV-30081	20	71,0	WV-31838	20	86,8
WV-23042	20	92,4	WV-30082	20	62,2	WV-31839	20	71,4
WV-23043	20	104,5	WV-30083	20	77,9	WV-31840	20	57,7
WV-23044	20	93,6	WV-30084	20	59,8	WV-31841	20	74,1
WV-23045	20	85,1	WV-30085	20	60,0	WV-31842	20	75,0
WV-9679	20	17,0	WV-30086	20	83,8	WV-31843	20	70,0
mock	0	100,0	WV-30087	0	60,2	WV-31844	20	81,9
WV-12890	20	93,8	WV-30088	20	76,4	WV-31845	20	63,5
WV-12891	20	96,9	WV-30089	20	87,2	WV-31846	20	74,5
WV-12892	20	88,8	WV-30090	20	73,1	WV-31847	20	94,9
WV-14914	20	11,4	WV-30091	20	74,5	WV-31848	20	95,0
WV-22920	20	95,9	WV-30092	20	69,9	WV-31849	20	95,3
WV-22921	20	68,7	WV-30093	20	78,6	WV-31850	20	113,5
WV-22922	20	82,2	WV-30094	20	73,5	WV-31851	20	68,9

WV-22923	20	79,4	WV-30095	20	82,4	WV-31852	20	85,9
WV-22924	20	81,8	WV-30096	20	87,2	WV-31853	20	93,0
WV-22925	20	86,8	WV-30097	20	83,3	WV-31854	20	89,4
WV-22926	20	33,9	WV-30098	20	91,1	WV-31855	20	112,2
WV-22927	20	49,5	WV-30099	20	61,5	WV-31856	20	103,4
WV-22928	20	54,9	WV-30100	20	77,8	WV-31857	20	79,8
WV-22929	20	51,4	WV-30101	20	101,1	WV-31858	20	99,2
WV-22930	20	53,6	WV-30102	20	76,4	WV-31859	20	75,2
WV-22931	20	53,6	WV-30103	20	90,7	WV-31860	20	99,3
WV-22932	20	45,6	WV-30104	20	98,0	WV-31861	20	97,9
WV-22933	20	36,6	WV-30105	20	86,7	WV-31862	20	75,3
WV-22934	20	29,8	WV-30106	20	90,2	WV-31863	20	89,7
WV-22935	20	45,5	WV-30107	20	96,8	WV-31864	20	112,1
WV-22936	20	46,5	WV-30108	20	77,9	WV-31865	20	68,3
WV-22937	20	27,5	WV-30109	20	109,6	WV-31866	20	74,7
WV-22941	20	46,9	WV-30110	20	87,2	WV-31867	20	31,8
WV-22942	20	65,4	WV-30111	20	75,9	WV-31868	20	36,0
WV-22943	20	76,9	WV-30112	20	73,2	WV-31869	20	58,5
WV-22944	20	28,3	WV-30113	20	85,2	WV-9679	20	52,6
WV-22945	20	25,2	WV-30114	20	71,1	mock	0	100,0

[1046] Embora várias modalidades tenham sido descritas e ilustradas no presente documento, aqueles de habilidade comum na técnica preverão prontamente uma variedade de outros meios e/ou estruturas para realizar as funções e/ou para obter os resultados e/ou uma ou mais das vantagens descritas na presente revelação, e cada uma de tais variações e/ou modificações é considerada incluída. Mais geralmente, aqueles versados na técnica entenderão prontamente que todos os parâmetros, dimensões, materiais e configurações descritos no presente documento destinam-se a serem exemplificativos e que os parâmetros, dimensões, materiais e/ou configurações reais podem depender da aplicação ou aplicações específicas para quais os ensinamentos da presente revelação são usados.

Aqueles versados na técnica reconhecerão, ou serão capazes de confirmar usando não mais que experimentação de rotina, muitos equivalentes às modalidades da presente revelação. Deve ser, portanto, entendido que as modalidades anteriormente são apresentadas a título de exemplo apenas e que, dentro do escopo das reivindicações anexas e equivalentes às mesmas, as tecnologias reivindicadas podem ser praticadas de um modo diferente do especificamente descrito e reivindicado. Adicionalmente, qualquer combinação de dois ou mais recursos, sistemas, artigos, materiais, kits e/ou métodos, se tais recursos, sistemas artigos, materiais, kits e/ou métodos não forem mutualmente inconsistentes, está incluída no escopo da presente revelação.

REIVINDICAÇÕES

1. OLIGONUCLEOTÍDEO, caracterizado por:

(a) o oligonucleotídeo alvejar SNP rs362273, e a sequência base do oligonucleotídeo compreender pelo menos 15 bases contíguas, incluindo a posição de SNP, da sequência base GTTGATCTGTAGCAGCAGCT, em que cada T pode ser independentemente substituído com U;

(b) o oligonucleotídeo alvejar SNP rs362272, e a sequência base do oligonucleotídeo compreender pelo menos 15 bases contíguas, incluindo a posição de SNP, da sequência base ACATAGAGGACGCCGTGCAG, AGAGGACGCCGTGCAGGGCT, ATAGAGGACGCCGTGCAGGG, CACATAGAGGACGCCGTGCA, CATAGAGGACGCCGTGCAGG, GCACATAGAGGACGCCGTGC, ou TAGAGGACGCCGTGCAGGGC, em que cada T pode ser independentemente substituído com U;

(c) o oligonucleotídeo alvejar SNP rs362273, e a sequência base do oligonucleotídeo compreender pelo menos 15 bases contíguas, incluindo a posição de SNP, da sequência base AGCTGCTGCTACAGATCAAC, AGCTGCTGCTGCAGATCAAC, GGTTGATCTGTAGCAGCAGCT, GTTGATCTGTAGCAGCAGCT, ou TTGATCTGTAGCAGCAGCT, em que cada T pode ser independentemente substituído com U;

(d) o oligonucleotídeo alvejar SNP rs362307, e a sequência base do oligonucleotídeo compreender pelo menos 15 bases contíguas, incluindo a posição de SNP, da sequência base GGCACAAGGGCACAGAC, GGCACAAGGGCACAGACT, ou GGCACAAGGGCACAGACTT, em que cada T pode ser independentemente substituído com U;

(e) o oligonucleotídeo alvejar SNP rs362331, e a sequência base do oligonucleotídeo compreender pelo menos 15

bases contíguas, incluindo a posição de SNP, da sequência base GTGCACACAGTAGATGAGGG, em que cada T pode ser independentemente substituído com U; ou

(f) o oligonucleotídeo alvejar SNP rs363099, e sequência base do oligonucleotídeo compreender pelo menos 15 bases contíguas, incluindo a posição de SNP, da sequência base AAGGCTGAGCGGAGAAACCC, AGGCTGAGCGGAGAAACCCT, CAAGGCTGAGCGGAGAAACC, CTGAGCGGAGAAACCCTCCA, GCTGAGCGGAGAAACCCTCC, GGCTGAGCGGAGAAACCCTC, ou TGAGCGGAGAAACCCTCCAA, em que cada T pode ser independentemente substituído com U; e

em que o oligonucleotídeo compreende uma ou mais ligações internucleotídicas quirais.

2. OLIGONUCLEOTÍDEO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pela sequência base do oligonucleotídeo compreender ou ser:

(a) GTTGATCTGTAGCAGCAGCT, em que cada T pode ser independentemente substituído com U;

(b) ACATAGAGGACGCCGTGCAG, AGAGGACGCCGTGCAGGGCT, ATAGAGGACGCCGTGCAGGG, CACATAGAGGACGCCGTGCA, CATAGAGGACGCCGTGCAGG, GCACATAGAGGACGCCGTGC, ou TAGAGGACGCCGTGCAGGGC, em que cada T pode ser independentemente substituído com U;

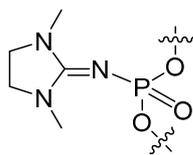
(c) AGCTGCTGCTACAGATCAAC, AGCTGCTGCTGCAGATCAAC, GTTGATCTGTAGCAGCAGCT, GTTGATCTGTAGCAGCAGCT, ou TTGATCTGTAGCAGCAGCT, em que cada T pode ser independentemente substituído com U;

(D) GGCACAAGGGCACAGAC, GGCACAAGGGCACAGACT, ou GGCACAAGGGCACAGACTT, em que cada T pode ser independentemente substituído com U;

(e) GTGCACACAGTAGATGAGGG, em que cada T pode ser independentemente substituído com U; ou

(f) AAGGCTGAGCGGAGAAACCC, AGGCTGAGCGGAGAAACCCT, CAAGGCTGAGCGGAGAAACC, CTGAGCGGAGAAACCCTCCA, GCTGAGCGGAGAAACCCTCC, GGCTGAGCGGAGAAACCCTC, ou TGAGCGGAGAAACCCTCAA, em que cada T pode ser independentemente substituído com U.

3. OLIGONUCLEOTÍDEO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 ou 2, caracterizado por cada ligação internucleotídica do oligonucleotídeo ser independentemente uma ligação de fosfato natural, uma ligação de fosforotioato



ou uma ligação de (n001).

4. OLIGONUCLEOTÍDEO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 ou 2, caracterizado por compreender uma ou mais ligações de fosfato naturais, uma ou mais ligações de fosforotioato Sp e uma ou mais ligações de Rp n001.

5. OLIGONUCLEOTÍDEO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado por compreender ou consistir em: uma asa 5' e uma asa 3', cada uma das quais compreende independentemente um ou mais açúcares modificados e um núcleo entre a asa 5' e a asa 3'.

6. OLIGONUCLEOTÍDEO, de acordo com a reivindicação 5, caracterizado por compreender uma asa 5' que compreende 5 açúcares modificados por 2'-OMe consecutivos e uma asa 3' que compreende 5 açúcares modificados por 2'-OMe consecutivos.

7. OLIGONUCLEOTÍDEO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 5 ou 6, caracterizado pelo núcleo compreender um ou mais açúcares de DNA naturais não modificados.

8. OLIGONUCLEOTÍDEO, caracterizado por ser WV-21404, WV-21405, WV-21406, WV-21412, WV-12282, WV-12283, WV-12284, WV-19840, WV-21178, WV-21179, WV-21180, WV-21181, WV-21403, WV-21409, WV-21410, WV-21447, WV-21448, WV-23689, WV-23690, WV-23691, WV-23692, WV-28152, WV-28153, WV-28154, WV-28155, WV-28157, WV-28158, WV-28159, WV-28160, WV-28161, WV-28162, WV-28163, WV-28164, WV-28165, WV-28166, WV-28167, ou WV-28168.

9. OLIGONUCLEOTÍDEO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizado por estar na forma de um sal farmacologicamente aceitável.

10. OLIGONUCLEOTÍDEO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado por estar em uma forma de sal de sódio.

11. OLIGONUCLEOTÍDEO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizado por ser pelo menos em torno de 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, ou 99% diastereomericamente puro.

12. COMPOSIÇÃO DE OLIGONUCLEOTÍDEO QUIRALMENTE CONTROLADA, caracterizada por ser de um oligonucleotídeo conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 10.

13. COMPOSIÇÃO, conforme definida na reivindicação 11, caracterizada por pelo menos cerca de 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% ou 99% dos oligonucleotídeos na composição, ou dos oligonucleotídeos na composição que compartilham a mesma sequência base que o oligonucleotídeo, serem cada independentemente um oligonucleotídeo conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 10.

14. COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, caracterizada por

compreender uma quantidade terapêuticamente eficaz de um oligonucleotídeo e um ingrediente inativo farmacologicamente aceitável, em que o oligonucleotídeo é um oligonucleotídeo conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 11.

15. COMPOSIÇÃO, de acordo com a reivindicação 14, caracterizada por pelo menos cerca de 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% ou 99% dos oligonucleotídeos na composição, ou dos oligonucleotídeos na composição que compartilham a mesma sequência base que o oligonucleotídeo, serem cada independentemente um oligonucleotídeo, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 10.

16. COMPOSIÇÃO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 12 a 15, caracterizada pelo oligonucleotídeo estar na forma de um sal farmacologicamente aceitável.

17. COMPOSIÇÃO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 12 a 15, caracterizada pelo oligonucleotídeo estar em uma forma de sal de sódio.

18. COMPOSIÇÃO, caracterizada por compreender um oligonucleotídeo selecionado a partir de WV-21404, WV-21405, WV-21406, WV-21412, WV-10786, WV-10787, WV-10790, WV-10791, WV-10806, WV-10810, WV-10811, WV-12282, WV-12283, WV-12284, WV-14914, WV-15078, WV-15080, WV-17782, WV-19824, WV-19825, WV-19840, WV-19841, WV-21178, WV-21179, WV-21180, WV-21181, WV-21267, WV-21271, WV-21274, WV-21403, WV-21409, WV-21410, WV-21447, WV-21448, WV-23689, WV-23690, WV-23691, WV-23692, WV-28152, WV-28153, WV-28154, WV-28155, WV-28156, WV-28157, WV-28158, WV-28159, WV-28160, WV-28161, WV-28162, WV-28163, WV-28164, WV-28165, WV-28166, WV-28167, WV-28168, e WV-9679.

19. COMPOSIÇÃO, de acordo com a reivindicação 18,

caracterizada pelo oligonucleotídeo estar na forma de um sal farmacologicamente aceitável.

20. MÉTODO DE TRATAMENTO, PREVENÇÃO, ATRASO DE INÍCIO DE E/OU DIMINUIÇÃO DA GRAVIDADE DE PELO MENOS UM SINTOMA DE DOENÇA DE HUNTINGTON, caracterizado por compreender administrar a um indivíduo que sofre da mesma ou é suscetível à mesma uma quantidade eficaz de um oligonucleotídeo ou composição, conforme definido em qualquer uma das reivindicações anteriores.

21. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo indivíduo ter um alelo de HTT que compreende uma região de repetição de CAG expandida e é completamente complementar à sequência base do oligonucleotídeo.

22. OLIGONUCLEOTÍDEO, COMPOSIÇÃO OU MÉTODO, caracterizado por ser descrito no presente pedido.

FIG. 1A

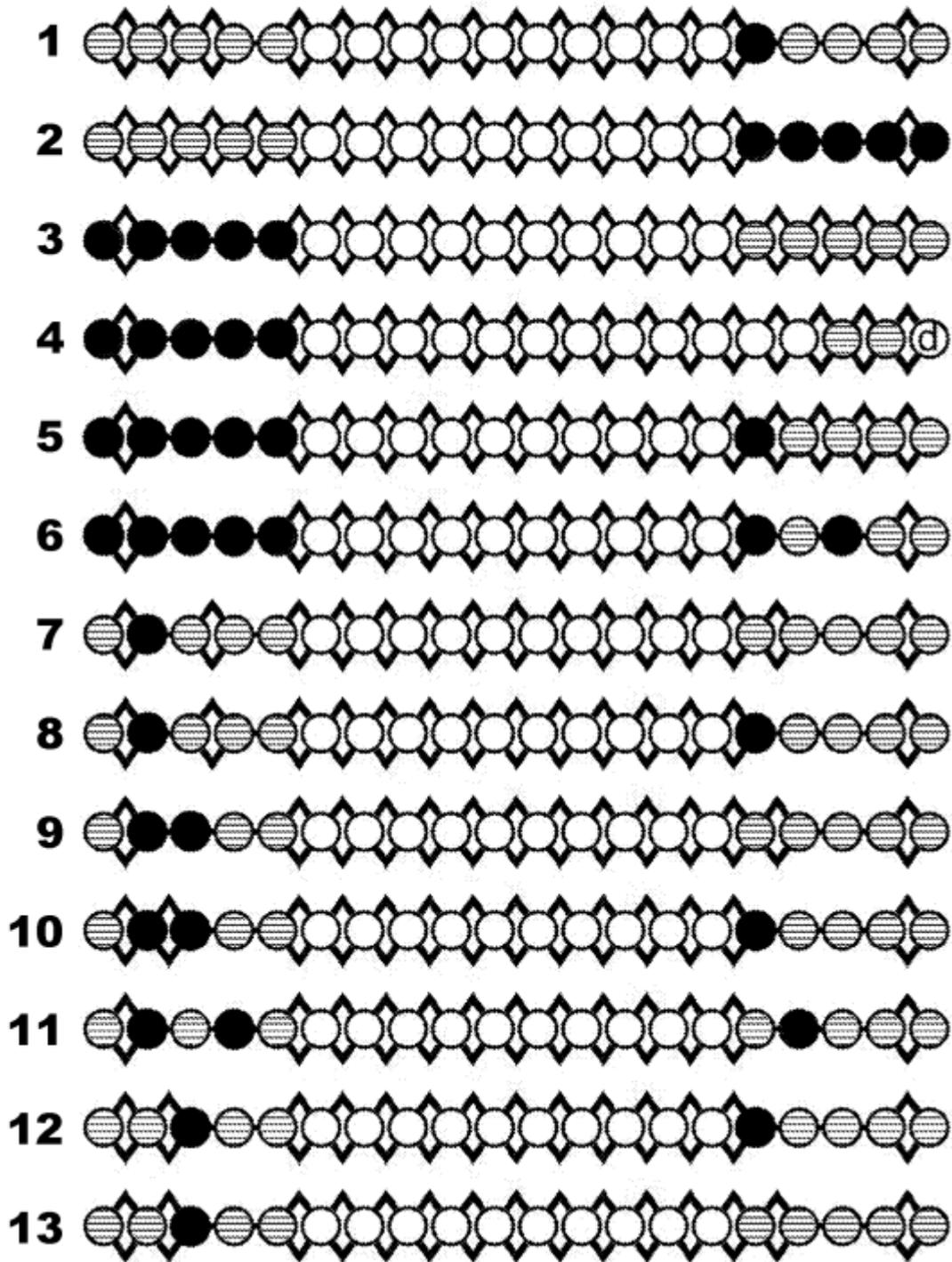


FIG. 1B

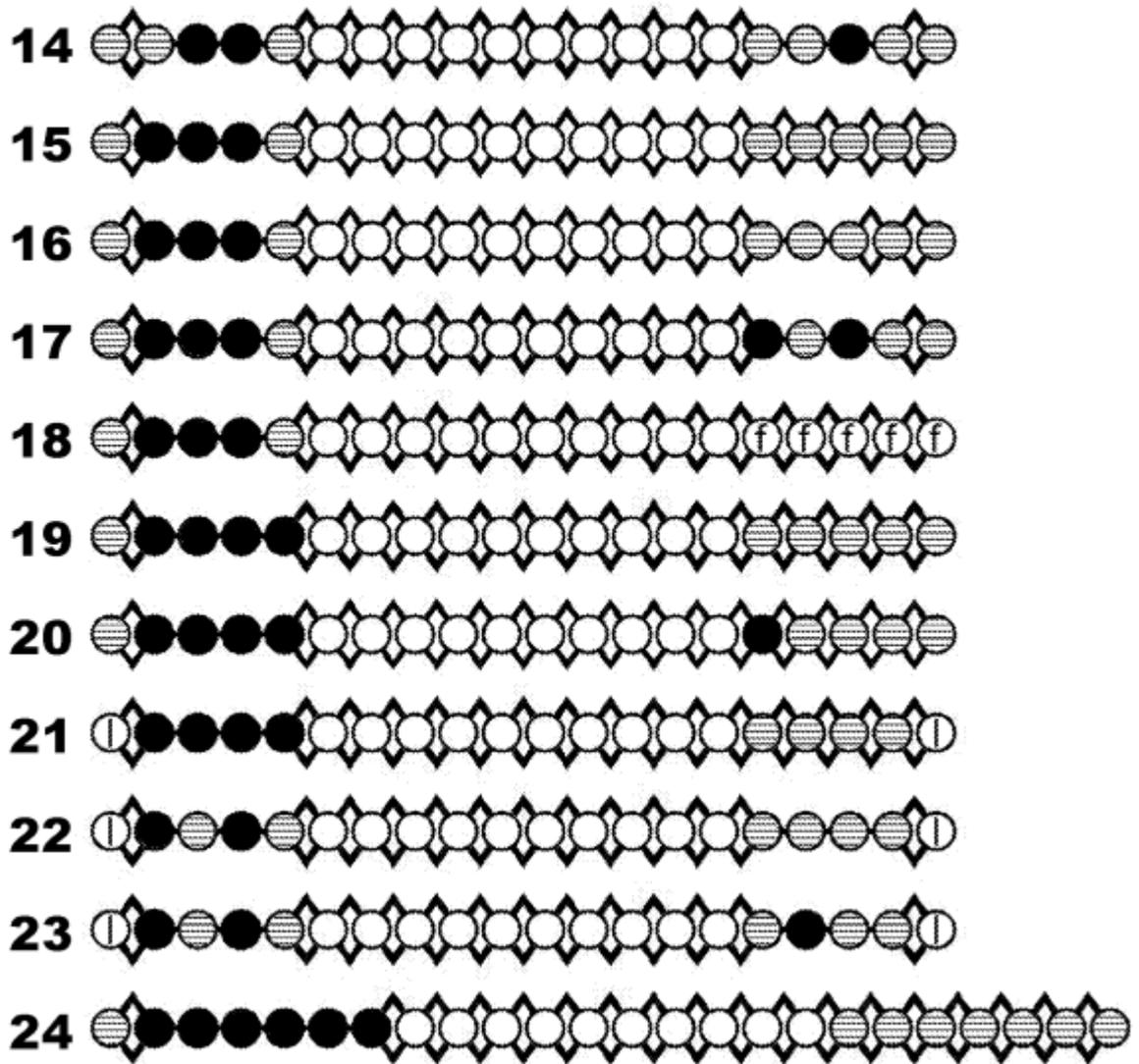


FIG. 1C

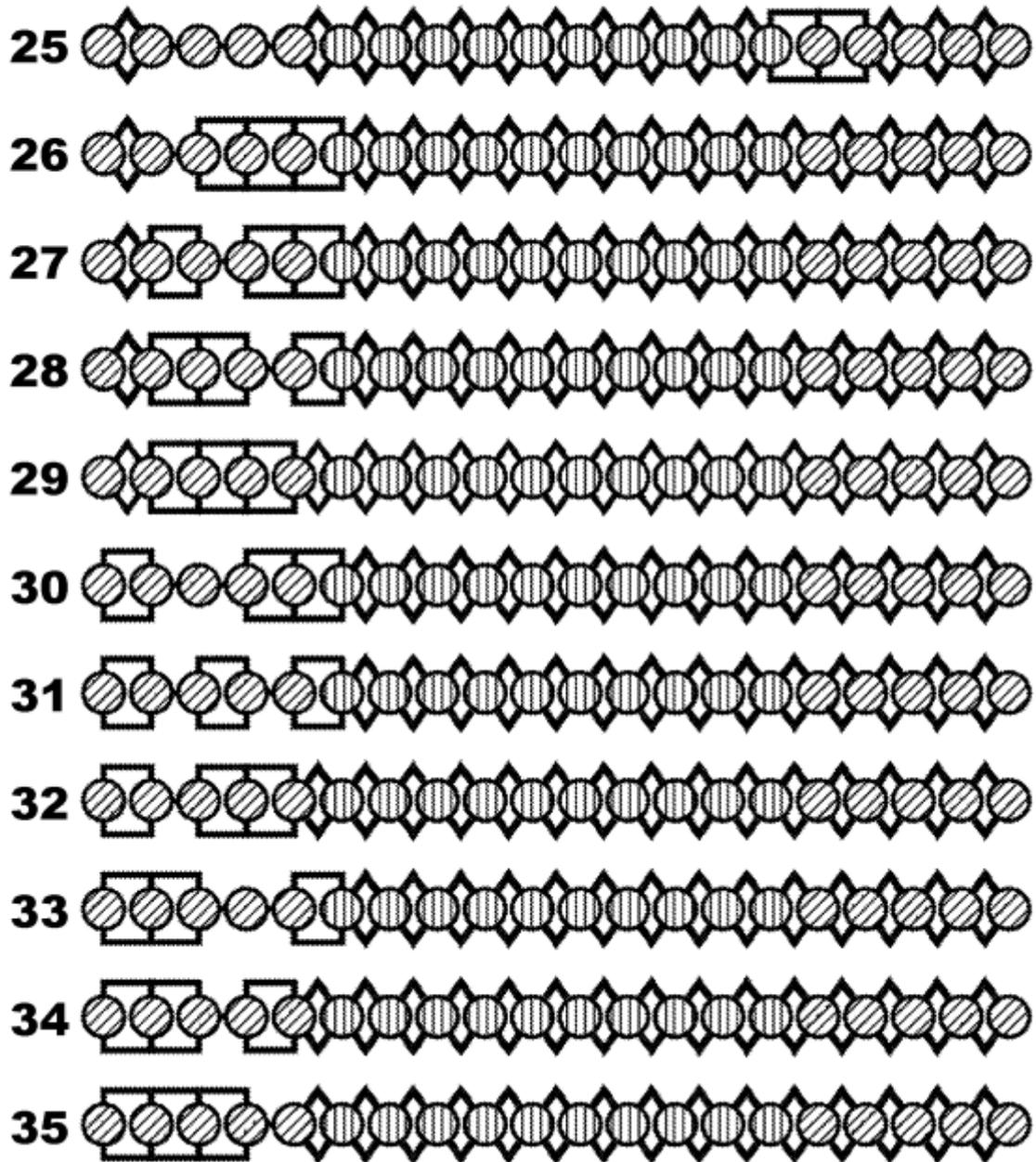


FIG. 1D

-   Ligação internucleotídica de fosforotioato
- Ligação internucleotídica de fosfato natural
-  Ligação internucleotídica não carregada negativamente
-  2'-MOE
-  2'-OMe
-  Açúcar ou açúcar modificado em um núcleo (Figuras 1A e 1B)
-  2'-desoxi (2'-desoxirribose)
-  2'-F
-  LAN ou outro açúcar bicíclico
-  Açúcar ou açúcar modificado em um núcleo (Figura 1C)
-  Açúcar ou açúcar modificado em uma asa

RESUMO

OLIGONUCLEOTÍDEO, COMPOSIÇÃO DE OLIGONUCLEOTÍDEO QUIRALMENTE CONTROLADA, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E MÉTODO DE TRATAMENTO, PREVENÇÃO, ATRASO DE INÍCIO E/OU DIMINUIÇÃO DA GRAVIDADE DE PELO MENOS UM SINTOMA DE DOENÇA DE HUNTINGTON

Entre outras coisas, a presente revelação fornece oligonucleotídeos, composições e métodos para prevenir e/ou tratar várias afecções, distúrbios ou doenças. Em algumas modalidades, os oligonucleotídeos fornecidos compreendem modificações de nucleobase, modificações de açúcar, modificações de ligação internucleotídica e/ou modelos das mesmas, e têm propriedades, atividades e/ou seletividades melhoradas. Em algumas modalidades, a presente revelação fornece oligonucleotídeos, composições e métodos para afecções, distúrbios ou doenças relacionadas a HTT, como doença de Huntington.

Este anexo apresenta o código de controle da listagem de sequências biológicas.

Código de Controle

Campo 1



Campo 2



Outras Informações:

- Nome do Arquivo: INOV3276_Listagem de sequências_CPR.txt
- Data de Geração do Código: 29/07/2021
- Hora de Geração do Código: 12:00:52
- Código de Controle:
 - Campo 1: 6E4525679346746C
 - Campo 2: FA25F8B11B367A01