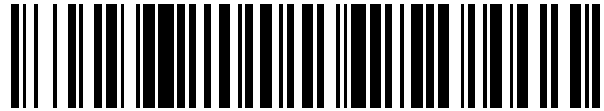


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 525 584**

51 Int. Cl.:

**C12Q 1/68** (2006.01)

**G01N 33/574** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.01.2007 E 12154350 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.09.2014 EP 2468895**

54 Título: **Métodos basados en microARN y composiciones para el diagnóstico y el tratamiento de cánceres sólidos**

30 Prioridad:

**05.01.2006 US 756585 P**

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

**26.12.2014**

73 Titular/es:

**THE OHIO STATE UNIVERSITY RESEARCH  
FOUNDATION (100.0%)  
1524 North High Street  
Columbus, OH 43201, US**

72 Inventor/es:

**CROCE, CARLO;  
CALIN, GEORGE y  
VOLINIA, STEFANO**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**ES 2 525 584 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Métodos basados en microARN y composiciones para el diagnóstico y el tratamiento de cánceres sólidos

5 **Apoyo del gobierno**

Esta invención la apoyó, parcial o completamente, las Subvenciones de Proyectos de Programa N° P01CA76259, P01CA81534 y P30CA56036 del Instituto Nacional del Cáncer. El gobierno tiene ciertos derechos en esta invención.

10 **Antecedentes de la invención**

El cáncer, el crecimiento incontrolado de células malignas, es un problema de salud importante de la era médica moderna y es una de las principales causas de muerte en los países desarrollados. En los Estados Unidos, una de cada cuatro muertes está provocada por cáncer (Jemal, A. *et al.*, *CA Cancer J. Clin.* 52: 23-47 (2002)). Entre los cánceres, los que surgen de órganos y tejidos sólidos, conocidos como cánceres sólidos, conocidos como cánceres sólidos (por ejemplo, cáncer de colon, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de estómago, cáncer de próstata, cáncer pancreático) están entre los cánceres humanos más habitualmente identificados.

Por ejemplo, el cáncer de próstata es el tumor maligno no cutáneo diagnosticado más frecuentemente entre hombres en países industrializados y, en los Estados Unidos, 1 de cada 8 hombres desarrollarán cáncer de próstata durante su vida (Simard, J. *et al.*, *Endocrinology* 143(6): 2029-40 (2002)). La incidencia del cáncer de próstata ha aumentado drásticamente durante las últimas décadas y el cáncer de próstata es ahora una causa principal de muerte en los Estados Unidos y en Europa Occidental (Peschel, R. E. y J. W. Colberg, *Lancet* 4: 233-41 (2003); Nelson, W. G. *et al.*, *N. Engl. J. Med* 349(4): 366-81 (2003)). Los hombres con cáncer de próstata están afectados por una reducción media de 40 % en la esperanza de vida. Si se detecta de forma temprana, antes de la metástasis y propagación local más allá de la cápsula, el cáncer de próstata puede con frecuencia curarse (por ejemplo, usando cirugía). Sin embargo, si se diagnostica después de su propagación y metástasis de la próstata, el cáncer de próstata es normalmente una enfermedad letal con tasas de curación bajas. Aunque la exploración basada en antígeno específico de próstata (PSA) ha ayudado al diagnóstico temprano del cáncer de próstata, no es ni altamente sensible ni específico (Punglia *et al.*, *N. Engl. J. Med* 349(4): 335-42 (2003)). Esto significa que se asocia con el ensayo un alto porcentaje de diagnósticos de falso negativo y falso positivo. Las consecuencias son tanto muchos casos de cánceres pasados por alto como biopsias de seguimiento innecesarias para las personas sin cáncer.

El cáncer de mama sigue siendo la segunda causa principal de muertes relacionadas con cáncer en mujeres, afectando a más de 180.000 mujeres en los Estados Unidos cada año. Para las mujeres en Norteamérica, las probabilidades en tiempo de vida de tener cáncer de mama son ahora de una de cada ocho. Aunque el descubrimiento de BRCA1 y BRCA2 fueron etapas importantes en la identificación de factores genéticos clave implicados en cáncer de mama, se ha hecho evidente que las mutaciones en BRCA1 y BRCA2 representan solamente una fracción de la susceptibilidad heredada a cáncer de mama (Nathanson, K. L., *et al.*, *Human Mol. Gen.* 10(7): 715-720 (2001); Anglican Breast Cancer Study Group. *Br. J. Cancer* 83(10): 1301-08 (2000); y Syrjakoski, K., *et al.*, *J. Natl. Cancer Inst.* 92: 1529-31 (2000)). A pesar de investigación considerable sobre terapias para cáncer de mama, el cáncer de mama sigue siendo difícil de diagnosticar y tratar eficazmente, y la alta mortalidad observada en pacientes con cáncer de mama indica que se necesitan mejoras en el diagnóstico, tratamiento y prevención de la enfermedad.

Excluyendo cáncer de piel, el cáncer colorrectal, es el tercer cáncer diagnosticado con más frecuencia en los Estados Unidos y Canadá (después de pulmón y mama en mujeres, y pulmón y próstata en hombres). La Sociedad Americana del Cáncer estima que habrá aproximadamente 145.000 casos nuevos de cáncer colorrectal diagnosticados en los Estados Unidos en 2005 (Cancer Facts and Figures 2005. Atlanta, GA: American Cancer Society, 2005. Disponibles en [www.cancer.org/docroot/STT/stt\\_0.asp](http://www.cancer.org/docroot/STT/stt_0.asp), accedida el 19 de diciembre de 2005). El cáncer colorrectal es la segunda causa principal de muerte por cáncer entre hombres y mujeres en los Estados Unidos y Canadá (después del cáncer de pulmón).

La incidencia anual del cáncer pancreático es casi equivalente a la mortalidad anual, que se estima que es de 31.860 y 31.270, respectivamente, en los Estados Unidos en 2004 (Cancer Facts and Figures 2004. Atlanta, GA: American Cancer Society, 2004. Disponible en [www.cancer.org/docroot/STT/stt\\_0\\_2004.asp](http://www.cancer.org/docroot/STT/stt_0_2004.asp), accedida el 21 de agosto de 2005). Los pacientes con cáncer pancreático localmente avanzado y metastásico tienen diagnósticos negativos, y el diagnóstico generalmente se realiza demasiado tarde para que la cirugía o la radioterapia sea curativa (Burr, H. A., *et al.*, *The Oncologist* 10(3): 183-190, (2005)). La quimioterapia puede proporcionar alivio de los síntomas para algunos pacientes con cáncer pancreático avanzado, pero su impacto en la supervivencia ha sido moderado hasta la fecha.

En los Estados Unidos, se diagnostica a más de 20.000 individuos cáncer de estómago (gástrico) cada año. La Sociedad Americana del Cáncer estima que habrá 22.710 casos nuevos de cáncer colorrectal diagnosticados en los Estados Unidos en 2004 (Cancer Facts and Figures 2004. Atlanta, GA: American Cancer Society, 2004. Disponible en [www.cancer.org/docroot/STT/stt\\_0\\_2004.asp](http://www.cancer.org/docroot/STT/stt_0_2004.asp), accedida el 21 de agosto de 2005). Debido a que el cáncer de

estómago puede aparecer sin síntomas, puede estar en estadios avanzados en el momento en que se realice el diagnóstico. Después el tratamiento se dirige a aumentar la comodidad del paciente y mejorar su calidad de vida.

El cáncer de pulmón provoca más muertes en todo el mundo que cualquier otra forma de cáncer (Goodman, G. E., Thorax 57: 994-999 (2002)). En los Estados Unidos, el cáncer de pulmón es la causa principal de muerte por cáncer tanto en hombres como en mujeres. En 2002, la tasa de muerte de cáncer de pulmón fue una estimación de 134.900 muertes, que excede el total combinado de cáncer de mama, próstata y colon. Misma referencia. El cáncer de pulmón también es la causa principal de muerte por cáncer en todos los países Europeos, y los números de muertes relacionadas con cáncer de pulmón están aumentando rápidamente también en los países en desarrollo.

La tasa de supervivencia a cinco años entre todos los pacientes de cáncer de pulmón, independientemente del estadio de la enfermedad en el momento de diagnóstico, es solo de aproximadamente 13 %. Esto se diferencia de una tasa de supervivencia a los cinco años de 46 % entre casos detectados cuando la enfermedad aún está localizada. Sin embargo, solamente 16 % de los cánceres de pulmón se descubren antes de que la enfermedad se haya propagado. La detección temprana es difícil ya que los síntomas clínicos con frecuencia no se observan hasta que la enfermedad ha alcanzado un estadio avanzado. A pesar de la investigación sobre terapias para este y otros cánceres, el cáncer de pulmón sigue siendo difícil de diagnosticar y tratar eficazmente.

Claramente, la identificación de marcadores y genes que son responsables de la susceptibilidad a formas particulares de cáncer sólido (por ejemplo, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer pancreático) es uno de los principales retos a los que se enfrenta la oncología en la actualidad. Existe la necesidad de identificar medios para la detección temprana de individuos que tengan una susceptibilidad genética al cáncer de modo que puedan instituirse regímenes de exploración e intervención más agresivos para la detección y tratamiento temprano del cáncer. Los genes de cáncer también pueden revelar rutas moleculares clave que pueden manipularse (por ejemplo, usando fármacos de peso molecular grande o pequeño) y pueden conducir a tratamientos más eficaces independientemente del estadio de cáncer cuando se diagnostique por primera vez un cáncer particular.

Los microARN son una clase de ARN no codificantes, pequeños que controlan la expresión génica hibridando con y desencadenando la represión de la traducción o, menos frecuentemente, la degradación de una diana de ARN mensajero (ARNm). El descubrimiento y estudio de los miARN ha revelado mecanismos reguladores de genes mediados por miARN que desempeñan papeles importantes en el desarrollo de los organismos y diversos procesos celulares, tales como diferenciación celular, crecimiento celular y muerte celular (Cheng, A. M., *et al.*, Nucleic Acids Res. 33: 1290-1297 (2005)). Estudios recientes sugieren que la expresión aberrante de los miARN particulares puede estar implicada en enfermedades humanas, tales como trastornos neurológicos (Ishizuka, A., *et al.*, Genes Dev. 16: 2497-2508 (2002)) y cáncer. En particular, se ha descubierto expresión errónea de miR-16-1 y/o miR-15a en leucemias linfocíticas crónicas humanas (Calin, G. A., *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 99: 15524-15529 (2002)).

Michael Z M *et al.* (Molecular Cancer Research 1 882-891 (2003)) desvela los resultados de un estudio que investiga posibles cambios en los niveles de miARN durante la tumorigénesis en un adenocarcinoma colónico. Michael Z M *et al.* descubrieron que miR-143 y miR-145 presentan uniformemente niveles de estado estacionario del miARN en los estadios adenomatoso y canceroso de neoplasia colorrectal.

Claramente, existe una gran necesidad en la técnica de métodos mejorados para detectar y tratar cánceres sólidos (por ejemplo, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer pancreático). La presente invención proporciona nuevos métodos para el diagnóstico de cáncer de colon. También se desvelan métodos para el diagnóstico y tratamiento de cáncer de colon y composiciones para el diagnóstico y tratamiento de cáncer de colon.

### **Compendio de la invención**

La presente invención se basa, en parte, en la identificación de miARN específicos que tienen niveles de expresión alterados en cánceres sólidos particulares.

En consecuencia, la invención abarca métodos para diagnosticar si un sujeto tiene un cáncer de colon. De acuerdo con los métodos de la invención, los niveles de un grupo de productos génicos de miR que consiste en miR-24-1, miR-29b-2, miR-20a, miR-10a, miR-32, miR-203, miR-106a, miR-17-5p, miR-30c, miR-223, miR-126\*, miR-128b, miR-21, miR24-2, miR- 99b prec, miR-155, miR-213, miR-150, miR-107, miR-191, miR-221 y miR-9-3 en una muestra de ensayo del sujeto se compara con los niveles de los productos génicos de miR correspondiente en una muestra de control. Una alteración (por ejemplo, un aumento, una reducción) en el nivel de los productos génicos de miR en la muestra de ensayo, en relación con el nivel de los productos génicos de miR correspondientes en una muestra de control, es indicativa de que el sujeto tiene cáncer de colon.

También se desvelan métodos en los que al menos un producto génico de miR medido en una muestra de ensayo se compara con el nivel de un producto génico de miR correspondiente en una muestra de control.

- El al menos un producto génico de miR medido en la muestra de ensayo puede seleccionarse del grupo que consiste en miR-21, miR-191, miR-17-5p y combinaciones de los mismos. Como alternativa, el al menos un producto génico de miR medido en la muestra de ensayo se selecciona del grupo que consiste en miR-21, miR-17-5p, miR-191, miR-29b-2, miR-223, miR-128b, miR-199a-1, miR-24-1, miR-24-2, miR-146, miR-155, miR-181b-1, miR-20a, miR-107, miR-32, miR-92-2, miR-214, miR-30c, miR-25, miR-221, miR-106a y combinaciones de los mismos.
- También se desvelan métodos en los que el cáncer sólido es cáncer de mama o cáncer de pulmón y el al menos un producto génico de miR medido en la muestra de ensayo se selecciona del grupo que consiste en miR-210, miR-213 y una combinación de los mismos.
- También se desvelan métodos en los que el cáncer sólido es cáncer de colon, cáncer de estómago, cáncer de próstata o cáncer de páncreas y el al menos un producto génico de miR medido en la muestra de ensayo es miR-218-2.
- También se desvelan métodos en los que el cáncer sólido es cáncer de mama y el al menos un producto génico de miR medido en la muestra de ensayo se selecciona del grupo que consiste en miR-125b-1, miR-125b-2, miR-145, miR-21 y combinaciones de los mismos. Como alternativa, el cáncer sólido es cáncer de mama y el al menos un producto génico de miR en la muestra de ensayo se selecciona del grupo que consiste en miR-21, miR-29b-2, miR-146, miR-125b-2, miR-125b-1, miR-10b, miR-145, miR-181a, miR-140, miR-213, miR-29a prec, miR-181b-1, miR-199b, miR-29b-1, miR-130a, miR-155, let-7a-2, miR-205, miR-29c, miR-224, miR-100, miR-31, miR-30c, miR-17-5p, miR-210, miR-122a, miR-16-2 y combinaciones de los mismos.
- También se desvelan métodos en los que el cáncer sólido es cáncer de colon y el al menos un producto génico de miR en la muestra de ensayo se selecciona del grupo que consiste en miR-24-1, miR-29b-2, miR-20a, miR-10a, miR-32, miR-203, miR-106a, miR-17-5p, miR-30c, miR-223, miR-126\*, miR-128b, miR-21, miR-24-2, miR-99b prec, miR-155, miR-213, miR-150, miR-107, miR-191, miR-221, miR-9-3 y combinaciones de los mismos.
- También se desvelan métodos en los que el cáncer sólido es cáncer de pulmón y el producto génico de miR en la muestra de ensayo se selecciona del grupo que consiste en miR-21, miR-205, miR-200b, miR-9-1, miR-210, miR-148, miR-141, miR-132, miR-215, miR-128b, let-7g, miR-16-2, miR-129-1/2 prec, miR-126\*, miR-142-as, miR-30d, miR-30a-5p, miR-7-2, miR-199a-1, miR-127, miR-34a prec, miR-34a, miR-136, miR-202, miR-196-2, miR-199a-2, let-7a-2, miR-124a-1, miR-149, miR-17-5p, miR-196-1 prec, miR-10a, miR-99b prec, miR-196-1, miR-199b, miR-191, miR-195, miR-155 y combinaciones de los mismos.
- También se desvelan métodos en los que el cáncer sólido es cáncer pancreático y el al menos un producto génico de miR medido en la muestra de ensayo se selecciona del grupo que consiste en miR-103-1, miR-103-2, miR-155, miR-204 y combinaciones de los mismos.
- Como alternativa, el cáncer sólido es cáncer pancreático y el producto génico de miR en la muestra de ensayo se selecciona del grupo que consiste en miR-103-2, miR-103-1, miR-24-2, miR-107, miR-100, miR-125b-2, miR-125b-1, miR-24-1, miR-191, miR-23a, miR-26a-1, miR-125a, miR-130a, miR-26b, miR-145, miR-221, miR-126\*, miR-16-2, miR-146, miR-214, miR-99b, miR-128b, miR-155, miR-29b-2, miR-29a, miR-25, miR-16-1, miR-99a, miR-224, miR-30d, miR-92-2, miR-199a-1, miR-223, miR-29c, miR-30b, miR-129-1/2, miR-197, miR-17-5p, miR-30c, miR-7-1, miR-93-1, miR-140, miR-30a-5p, miR-132, miR-181b-1, miR-152 prec, miR-23b, miR-20a, miR-222, miR-27a, miR-92-1, miR-21, miR-129-1/2 prec, miR-150, miR-32, miR-106a, miR-29b-1 y combinaciones de los mismos.
- También se desvelan métodos en los que el cáncer sólido es cáncer de próstata y el producto génico de miR en la muestra de ensayo se selecciona del grupo que consiste en let-7d, miR-128a prec, miR-195, miR-203, let-7a-2 prec, miR-34a, miR-20a, miR-218-2, miR-29a, miR-25, miR-95, miR-197, miR-135-2, miR-187, miR-196-1, miR-148, miR-191, miR-21, let-7i, miR-198, miR-199a-2, miR-30c, miR-17-5p, miR-92-2, miR-146, miR-181b-1 prec, miR-32, miR-206, miR-184 prec, miR-29a prec, miR-29b-2, miR-149, miR-181b-1, miR-196-1 prec, miR-93-1, miR-223, miR-16-1, miR-101-1, miR-124a-1, miR-26a-1, miR-214, miR-27a, miR-24-1, miR-106a, miR-199a-1 y combinaciones de los mismos.
- También se desvelan métodos en los que el cáncer sólido es cáncer de estómago y el producto génico de miR en la muestra de ensayo se selecciona del grupo que consiste en miR-223, miR-21, miR-218-2, miR-103-2, miR-92-2, miR-25, miR-136, miR-191, miR-221, miR-125b-2, miR-103-1, miR-214, miR-222, miR-212 prec, miR-125b-1, miR-100, miR-107, miR-92-1, miR-96, miR-192, miR-23a, miR-215, miR-7-2, miR-138-2, miR-24-1, miR-99b, miR-33b, miR-24-2 y combinaciones de los mismos.
- El nivel del al menos un producto génico de miR puede medirse usando diversas técnicas que se conocen bien por los expertos en la materia (por ejemplo, RT-PCR cuantitativa o semicuantitativa, análisis de transferencia de Northern, detección de hibridación en solución). En una realización particular, el nivel del grupo de productos génicos de miR se mide por transcripción inversa de ARN de una muestra de ensayo obtenida del sujeto para proporcionar un conjunto de oligodesoxinucleótidos diana, hibridando los oligodesoxinucleótidos diana con una microserie que comprende oligonucleótidos sonda específicos de miARN para proporcionar un perfil de hibridación

para la muestra de ensayo, y comparando el perfil de hibridación de la muestra de ensayo con un perfil de hibridación de una muestra de control. Una alteración en la señal del grupo de productos génicos de miR en la muestra de ensayo en relación con la muestra de control es indicativa de que el sujeto tiene un cáncer de colon. Los oligonucleótidos diana pueden hibridarse con una microserie que comprende oligonucleótidos sonda específicos de miARN para uno o más miARN seleccionados del grupo que consiste en miR-21, miR-17-5p, miR-191, miR-29b-2, miR-223, miR-128b, miR-199a-1, miR-24-1, miR-24-2, miR-146, miR-155, miR-181b-1, miR-20a, miR-107, miR-32, miR-92-2, miR-214, miR-30c, miR-25, miR-221, miR-106a y combinaciones de los mismos.

La presente divulgación también abarca métodos para inhibir tumorigénesis en un sujeto que tiene, o se sospecha que tiene, un cáncer sólido (por ejemplo, cáncer de próstata, cáncer de estómago, cáncer pancreático, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de colon), en el que al menos un producto génico de miR está desregulado (por ejemplo, regulado negativamente, regulado positivamente) en las células de cáncer del sujeto. Cuando el al menos un producto génico de miR aislado está regulado negativamente en las células de cáncer, el método comprende administrar una cantidad eficaz de un producto génico de miR aislado, una variante aislada o un fragmento biológicamente activo del producto génico de miR o variante, de modo que se inhiba la proliferación de células cancerosas en el sujeto. El al menos un producto génico de miR aislado puede seleccionarse del grupo que consiste en miR-145, miR-155, miR-218-2 y combinaciones de los mismos. El producto génico de miR no puede ser miR-15a o miR-16-1. Cuando el al menos un producto génico de miR aislado está regulado positivamente en las células cancerosas, el método puede comprender administrar al sujeto una cantidad eficaz de al menos un compuesto para inhibir la expresión del al menos un producto génico de miR (denominado en la presente memoria un "compuesto de inhibición de la expresión de miR"), de modo que se inhibe la proliferación de células cancerosas en el sujeto. El al menos un compuesto de inhibición de la expresión de miR puede ser específico para un producto génico de miR seleccionado del grupo que consiste en miR-21, miR-17-5p, miR-191, miR-29b-2, miR-223, miR-128b, miR-199a-1, miR-24-1, miR-24-2, miR-146, miR-155, miR-181b-1, miR-20a, miR-107, miR-32, miR-92-2, miR-214, miR-30c, miR-25, miR-221, miR-106a y combinaciones de los mismos.

Los métodos para inhibir la tumorigénesis en un sujeto pueden comprender adicionalmente la etapa de determinar la cantidad de al menos un producto génico de miR en células cancerosas del sujeto, y comparar ese nivel del producto génico de miR en las células con el nivel de un producto génico de miR correspondiente en células de control. Si la expresión del producto génico de miR está desregulada (por ejemplo, regulada negativamente, regulada positivamente) en células cancerosas, los métodos comprenden además alterar la cantidad del al menos un producto génico de miR expresado en las células cancerosas. La cantidad del producto génico de miR expresado en las células cancerosas puede ser menor que la cantidad de producto génico de miR expresado en una célula de control (por ejemplo, células de control), y se administra al sujeto una cantidad eficaz del producto génico de miR regulado negativamente, variante aislada o fragmento biológicamente activo del producto génico de miR o variante. Los productos génicos de miR adecuados incluyen miR-145, miR-155, miR-218-2 y combinaciones de los mismos, entre otros. El producto génico de miR puede no ser miR-15a o miR-16-1. La cantidad del producto génico de miR expresado en las células cancerosas puede ser mayor que la cantidad del producto génico de miR expresado en la célula de control (por ejemplo, células de control), y puede administrarse al sujeto una cantidad eficaz de al menos un compuesto para inhibir la expresión del al menos un producto génico de miR regulado positivamente. Los compuestos adecuados para inhibir la expresión del al menos un producto génico de miR incluyen, pero sin limitación, compuestos que inhiben la expresión de miR-21, miR-17-5p, miR-191, miR-29b-2, miR-223, miR-128b, miR-199a-1, miR-24-1, miR-24-2, miR-146, miR-155, miR-181b-1, miR-20a, miR-107, miR-32, miR-92-2, miR-214, miR-30c, miR-25, miR-221, miR-106a y combinaciones de los mismos.

La presente divulgación proporciona además composiciones farmacéuticas para tratar cánceres sólidos (por ejemplo, cáncer de próstata, cáncer de estómago, cáncer pancreático, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de colon). Las composiciones farmacéuticas pueden comprender al menos un producto génico de miR aislado y un vehículo farmacéuticamente aceptable. El al menos un producto génico de miR puede corresponder a un producto génico de miR que tenga una nivel reducido de expresión en células cancerosas en relación con las células de control. El producto génico de miR aislado puede seleccionarse del grupo que consiste en miR-145, miR-155, miR-218-2 y combinaciones de los mismos.

Las composiciones farmacéuticas pueden comprender al menos un compuesto de inhibición de la expresión de miR y un vehículo farmacéuticamente aceptable. El al menos un compuesto de inhibición de la expresión de miR puede ser específico de un producto génico de miR cuya expresión es mayor en células cancerosas que en células de control. El compuesto de inhibición de la expresión de miR puede ser específico para uno o más productos génicos de miR seleccionados del grupo que consiste en miR-21, miR-17-5p, miR-191, miR-29b-2, miR-223, miR-128b, miR-199a-1, miR-24-1, miR-24-2, miR-146, miR-155, miR-181b-1, miR-20a, miR-107, miR-32, miR-92-2, miR-214, miR-30c, miR-25, miR-221, miR-106a y combinaciones de los mismos.

También se desvelan métodos para identificar un inhibidor de tumorigénesis, que comprenden proporcionar un agente de ensayo a una célula y medir el nivel de al menos un producto génico de miR en la célula. El método puede comprender proporcionar un agente de ensayo a una célula y medir el nivel de al menos un producto génico de miR asociado con niveles de expresión reducidos en cánceres sólidos (por ejemplo, cáncer de próstata, cáncer de estómago, cáncer pancreático, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de colon). Un aumento en el nivel del

producto génico de miR en la célula, en relación con una célula de control adecuada, es indicativo de que el agente de ensayo es un inhibidor de tumorigénesis. El al menos un producto génico de miR asociado con niveles de expresión reducidos en células de cáncer sólido pueden seleccionarse del grupo que consiste en miR-145, miR-155, miR-218-2 y combinaciones de los mismos.

5 El método puede comprender proporcionar un agente de ensayo a una célula y medir el nivel de al menos un producto génico de miR asociado con aumento de los niveles de expresión en cánceres sólidos. Una reducción en el nivel del producto génico de miR en la célula, en relación con una célula de control adecuada, es indicativa de que el agente de ensayo es un inhibidor de tumorigénesis. El al menos un producto génico de miR asociado con niveles de expresión aumentados en células de cáncer sólido puede seleccionarse del grupo que consiste en miR-21, miR-17-5p, miR-191, miR-29b-2, miR-223, miR-128b, miR-199a-1, miR-24-1, miR-24-2, miR-146, miR-155, miR-181b-1, miR-20a, miR-107, miR-32, miR-92-2, miR-214, miR-30c, miR-25, miR-221, miR-106a y combinaciones de los mismos.

15 **Breve descripción de los dibujos**

El archivo de patente o solicitud contiene al menos un dibujo ejecutado en color. Se proporcionarán copias de esta patente o publicación de solicitud de patente con dibujos a color por la Oficina tras su petición y pago de la tasa necesaria.

20 La FIGURA 1 representa un análisis de agrupamiento de 540 muestras, que representan 6 cánceres sólidos (parte superior) y los tejidos normales respectivos. Los miARN incluidos en el árbol (n=137) representan aquellos cuyo nivel de expresión (intensidad con fondo restado) fue mayor que el valor umbral (256) en al menos 50 % de las muestras analizadas. Las series se centraron en la mediana y se normalizaron usando Gene Cluster 2.0. Se realizó agrupamiento de enlace medio usando métrica de correlación no centrada. Los colores indican la diferencia en el nivel de expresión de la mediana para los microARN de cada muestra.

25 La FIGURA 2 representa un análisis no supervisado de los datos de expresión de microARN. Los perfiles de microARN de 540 muestras (indicadas en la parte superior del panel) que abarcaban mama, colon, pulmón, páncreas, próstata y estómago (tejidos normales y tumores) se filtraron, centraron y normalizaron para cada característica. Los datos se sometieron a agrupamiento jerárquico tanto en las muestras (orientadas horizontalmente) como en las características (orientadas verticalmente) con enlace medio y correlación de Pearson como una medida de similitud. Los nombres de las muestras se indican en la parte superior de la figura y los nombres de los miARN a la izquierda. El ID de la sonda se indica entre paréntesis, ya que el mismo microARN puede medirse por diferentes oligonucleótidos. Los colores indican la diferencia en los niveles de expresión de la mediana para los microARN en cada muestra.

30 La FIGURA 3 representa la expresión de miARN regulados diferencialmente entre cánceres sólidos (parte superior). Se representan sesenta y un microARN, que están presentes en al menos 90 % de los cánceres sólidos tisulares (derecha del panel). El árbol presenta los valores de expresión absolutos medios para cada uno de los microARN enumerados después de transformación  $\log_2$ . La media se calculó sobre todas las muestras del mismo histotipo tumoral o tejido. Los genes se centraron en la media y se normalizaron usando Gene Cluster 2.0. Se realizó agrupamiento de enlace medio usando la distancia Euclídea.

35 La FIGURA 4 representa el factor de cambio en la expresión de miARN presentes en al menos 75 % de los tumores sólidos con al menos un valor absoluto de tumor mayor que 2 en diferentes muestras de cáncer (parte superior), en relación con muestras normales. El árbol presenta la transformación  $\log_2$  del factor de cambio medio (cáncer frente a normal). La media se calculó sobre todas las muestras del mismo histotipo tumoral o tejido. Las matrices se centraron en la media y se normalizaron usando Gene Cluster 2.0. Se realizó agrupamiento de enlaces medio usando métrica de correlación no centrada.

40 La FIGURA 5 representa el factor de cambio en la expresión de miARN presentes en los distintivos de al menos 50 % de los tumores sólidos en muestras de cáncer frente a normales. El árbol representa la transformación  $\log_2$  del factor de cambio medio (cáncer frente a normal). La media se calculó sobre todas las muestras del mismo histotipo tumoral o tejido. Las matrices se centraron en la media y se normalizaron usando Gene Cluster 2.0. Se realizó agrupamiento de enlace medio usando métrica de correlación no centrada.

45 La FIGURA 6A representa gráficas de barra que indican que las UTR 3' de diferentes genes que codifican proteína de cáncer permiten la regulación del cáncer por microARN. La represión relativa de expresión de luciferasa de luciérnaga (Factor de Cambio) se normalizó a un control de luciferasa de renilla. PLAG1, gen de adenoma pleiomórfico 1; TGFBR2, receptor de factor de crecimiento transformante beta II; Rb, gen de retinoblastoma. Se usó pGL-3 (Promega) como el vector vacío. Se usaron oligoARN *miR-20a*, *miR-26a-1* y *miR-106* (con sentido y mezclados) para transfecciones. Se muestra en el panel inferior un segundo experimento que usa versiones mutadas de cada ARNm diana que carecen del sitio de complementariedad del extremo de miARN 5' (MUT). Todos los experimentos se realizaron dos veces por triplicado (n=6).

50 La FIGURA 6B representa transferencias de Western que indican que, en ciertos cánceres (por ejemplo, pulmón, mama, colon, gástrico), los niveles de proteína RB1 (Rb) presentan una correlación inversa con el nivel de expresión de *miR-106a*. Se usó  $\beta$  actina como un control para normalización. N1, muestra normal; T1 y T2, muestra tumoral.

55 La FIGURA 7 representa transferencias de Northern que muestran regulación negativa de la expresión de miR-145 (parte superior) y regulación positiva de la expresión de miR-21 (parte inferior) en muestras de cáncer de

mama (serie P y serie numerada) en relación con muestras normales. Se realizó normalización con una sonda específica de U6.

La FIGURA 8 representa transferencias de Northern que muestran regulación positiva de la expresión de miR-103 y regulación negativa de la expresión de miR-155 (parte superior) en diferentes muestras de cáncer pancreático endocrino (WDET, tumores endocrinos pancreáticos bien diferenciados, WDEC, carcinomas endocrinos pancreáticos bien diferenciados y ACC, carcinomas de células de acinos pancreáticos) en relación con muestras normales (serie K), así como regulación positiva de la expresión de miR-204 (parte inferior) en insulinomas (serie F) en relación con muestras normales (serie K) y muestras no secretoras/no actuantes (serie NF). Se realizó normalización con una sonda específica para ARN 5S.

### Descripción detallada de la invención

La presente invención se basa, en parte, en la identificación de microARN particulares cuya expresión está alterada en células cancerosas asociadas con diferentes cánceres sólidos, tales como cáncer de colon, de estómago, pancreático, de pulmón, de mama y de próstata, en relación con células de control normales.

Como se usa en la presente memoria de forma intercambiable un "producto génico de miR", "microARN", "miR" o "miARN" se refiere al transcrito de ARN no procesado (por ejemplo, precursor) o procesado (por ejemplo, maduro) de un gen de miR. Ya que los productos génicos de miR no se traducen a proteína, la expresión "productos génicos de miR" no incluye proteínas. El transcrito génico de miR no procesado también se denomina un "precursor de miR" o "miR prec" y normalmente comprende un transcrito de ARN de aproximadamente 70-100 nucleótidos de longitud. El precursor de miR puede procesarse por digestión con una RNasa (por ejemplo, Dicer, Argonaut o RNasa III (por ejemplo RNasa III de *E. coli*)) en una molécula de ARN de 19-25 nucleótidos activa. Esta molécula de ARN de 19-25 nucleótidos activa también se denomina el transcrito génico de miR "procesado" o miARN "maduro".

La molécula de ARN de 19-25 nucleótidos activa puede obtenerse del precursor de miR mediante vías de procesamiento naturales (por ejemplo, usando células intactas o lisados celulares) o mediante vías de procesamiento sintéticas (por ejemplo, usando enzimas de procesamiento aisladas, tales como Dicer, Argonaut o RNasa III aislada). Se entiende que la molécula de ARN de 19-25 nucleótidos activa también puede producirse directamente por síntesis biológica o química, sin haberse procesado a partir del precursor de miR. Cuando se hace referencia a un microARN en la presente memoria por nombre, el nombre corresponde a las formas tanto precursoras como maduras, a no ser que se indique de otro modo.

Las Tablas 1a y 1b representan las secuencias de nucleótidos de microARN humanos maduros y precursores particulares.

Tabla 1a- Secuencias precursoras de microARN humano

Nombre del Precursor	Secuencia (5' a 3')	SEC ID N°
<i>let-7a-1</i>	CACUGUGGG <u>AUGAGGUAGUAGGUUGUAUAGUUU</u> AGGGUCAC ACCCACCACUGGGAGAUAA <u>CUAUACA</u> AUCUACUGUCUUUCCU AACGUG	1
<i>let-7a-2</i>	AGGUUGAGGUAGUAGGUUGUAUAGUUAGAAUACA <u>UCAAG</u> GGAGAUAA <u>CUGUACAGCCUCCUAGCUUUCCU</u>	2
<i>let-7a-3</i>	GGGUGAGGUAGUAGGUUGUAUAGUUUGGGGCUCUGCC <u>CCUGCU</u> AUGGGAUAA <u>CUAUACA</u> AUCUACUGUCUUUCCU	3
<i>let-7a-4</i>	GUGACUGCAUGC <u>UCCAGGUUGAGGUAGUAGGUUGUAUAGUU</u> UAGAAUACACAAGGGAGAUAA <u>CUGUACAGCCUCCUAGCUUU</u> CCUUGGGUCUUGCACUAAACAAC	4
<i>let-7b</i>	GGCGGGGUGAGGUAGUAGGUUGUGUGGUUUCAGGGCAGUGA UGUUGCCCCUCGGAAGAUAA <u>CUAUACA</u> ACCUACUGCCU <u>UCCC</u> UG	5
<i>let-7c</i>	GCAUCCGGGUUGAGGUAGUAGGUUGUAUGGUUUAGAGUUACA CCUGGGAGUAA <u>CUGUACA</u> ACCUUCUAGCUUUCCUUGGAGC	6

<i>let-7d</i>	CCUAGGAAGAGGUAGUAGGUUGCAUAGUUUUAGGGCAGGGAU UUUGCCCACAAGGAGGUAACUAUACGACCUGCUGCCUUUCU AGG	7
<i>let-7d-v1</i>	CUAGGAAGAGGUAGUAGUUGCAUAGUUUUAGGGCAAAGAU UUUGCCCACAAGUAGUAGCUAUACGACCUGCAGCCUUUUGU AG	8
<i>let-7d-v2</i>	CUGGCUGAGGUAGUAGUUGUGCUGUUGGUCGGGUUGUGACA UUGCCCGCUGUGGAGAUAAACUGCGCAAGCUACUGCCUUGCUA G	9
<i>let-7e</i>	CCCGGGCUGAGGUAGGAGGUUGUAUAGUUGAGGAGGACACCC AAGGAGAUACUAUACGGCCUCCUAGCUUUCCCCAGG	10
<i>let-7f-1</i>	UCAGAGUGAGGUAGUAGAUUGUAUAGUUGUGGGGUAGUGAU UUUACCCUGUUCAGGAGUAACUAUACAUCUAUUGCCUCC CUGA	11
<i>let-7f-2-1</i>	CUGUGGGAUGAGGUAGUAGAUUGUAUAGUUGUGGGGUAGUG AUUUUACCCUGUUCAGGAGUAACUAUACAUCUAUUGCCU CCCUGA	12
<i>let-7f-2-2</i>	CUGUGGGAUGAGGUAGUAGAUUGUAUAGUUUUAGGGUCAUA CCCCAUCUUGGAGUAACUAUACAGUCUACUGUCUUUCCCAC GG	13
<i>let-7g</i>	UUGCCUGAUUCCAGGCUGAGGUAGUAGUUUGUACAGUUGAG GGUCUAUGAUACCACCCGGUACAGGAGUAACUGUACAGGCC ACUGCCUUGCCAGGAACAGCGCGC	14
<i>let-7i</i>	CUGGCUGAGGUAGUAGUUGUGCUGUUGGUCGGGUUGUGACA UUGCCCGCUGUGGAGAUAAACUGCGCAAGCUACUGCCUUGCUA G	15
<i>miR-1b-1-1</i>	ACCUACUCAGAGUACAUAUCUUCUUUAUGUACCCAUAUGAACA UACAAUGCUAUGGAAUGUAAAGAAGUAUGUAUUUUUGGUAG GC	16
<i>miR-1b-1-2</i>	CAGCUAACAACUAGUAAUACCUACUCAGAGUACAUAUCUUCU UUAUGUACCCAUAUGAACAUACAAUGCUAUGGAAUGUAAAGA AGUAUGUAUUUUUGGUAGGCAAUA	17
<i>miR-1b-1-2</i>	GCCUGCUUGGGAAACAUAUCUUCUUUAUAUGCCCAUAUGGACC UGCUAAGCUAUGGAAUGUAAAGAAGUAUGUAUCUCAGGCCGG G	18
<i>miR-1b</i>	UGGGAAACAUAUCUUCUUUAUAUGCCCAUAUGGACCUGCUAAG CUAUGGAAUGUAAAGAAGUAUGUAUCUCA	19
<i>miR-1d</i>	ACCUACUCAGAGUACAUAUCUUCUUUAUGUACCCAUAUGAACA UACAAUGCUAUGGAAUGUAAAGAAGUAUGUAUUUUUGGUAG GC	20



<i>miR-7-1a</i>	UGGAUGUUGGCCUAGUUCUGUGUGGAAGACUAGUGAUUUUGU UGUUUUUAGAUAAACUAAAUCGACAACAAAUCACAGUCUGCCA UAUGGCACAGGCCAUGCCUCUACA	21
<i>miR-7-16</i>	UUGGAUGUUGGCCUAGUUCUGUGUGGAAGACUAGUGAUUUUG UUGUUUUUAGAUAAACUAAAUCGACAACAAAUCACAGUCUGCC AUAUGGCACAGGCCAUGCCUCUACAG	22
<i>miR-7-2</i>	CUGGAUACAGAGUGGACCGGCUGGCCCAUCUGGAAGACUAG UGAUUUUGUUGUUGUCUACUGCGCUCAACAACAAAUCCCAG UCUACCUAAUGGUGCCAGCCAUCGCA	23
<i>miR-7-3</i>	AGAUUAGAGUGGCUGUGGUCUAGUGCUGUGUGGAAGACUAGU GAUUUUGUUGUUCUGAUGUACUACGACAACAAGUCACAGCCG GCCUCAUAGCGCAGACUCCCUUCGAC	24
<i>miR-9-1</i>	CGGGGUUGGUUGUUAUCUUUGGUUAUCUAGCUGUAUGAGUGG UGUGGAGUCUUCAUAAAGCUAGAUAAACCGAAAGUAAAAUAA CCCCA	25
<i>miR-9-2</i>	GGAAGCGAGUUGUUAUCUUUGGUUAUCUAGCUGUAUGAGUGU AUUGGUCUUCAUAAAGCUAGAUAAACCGAAAGUAAAAACUCCU UCA	26
<i>miR-9-3</i>	GGAGGCCCGUUCUCUCUUUGGUUAUCUAGCUGUAUGAGUGC CACAGAGCCGUCAUAAAGCUAGAUAAACCGAAAGUAGAAAUGA UUCUCA	27
<i>miR-10a</i>	GAUCUGUCUGUCUUCUGUAUAUACCCUGUAGAUCCGAAUUUG UGUAAGGAAUUUUGUGGUCACAAUUCGUAUCUAGGGGAAUA UGUAGUUGACAUA AACACUCCGCUCU	28
<i>miR-10b</i>	CCAGAGGUUGUAACGUUGUCUUAUAUACCCUGUAGAACCGA AUUUGUGUGGUAUCCGUUAUGUCACAGAUUCGAUUCUAGGGG AAUAUAUGGUCGAUGCAAAAACUUCA	29
<i>miR-15a-2</i>	GCGCGAAUGUGUGUUUAAAAAAAAUAAAACCUUGGAGUAAAG UAGCAGCACAUAAUGGUUUGUGGAUUUUGAAAAGGUGCAGGC CAUAUUGUGCUGCCUCAAAAUAAC	30
<i>miR-15a</i>	CCUUGGAGUAAAGUAGCAGCACAUAAUGGUUUGUGGAUUUUG AAAAGGUGCAGGCCAUUUGUGCUGCCUCAAAAUAACAAGG CUGUAGCAGCACAUCAUGGUUUAUCAUGCUACAGUCAAGAUGC	31
<i>miR-15b-1</i>	GAAUCAUUUUUGCUGCUCUAG	32
<i>miR-15b-2</i>	UUGAGGCCUUAAGUACUGUAGCAGCACAUCAUGGUUUACA GCUACAGUCAAGAUGCGAAUCAUUAUUUGCUGCUCUAGAAAU UUAAGGAAAUUCAU	33
<i>miR-16-1</i>	GUCAGCAGUGCCUAGCAGCACGUAAAUAUUGGCGUUAAGAU UCUAAAUAUCUCCAGUAUUAACUGUGCUGCUGAAGUAAGG UUGAC	34

<i>miR-16-2</i>	GUUCCACUCU <u>AGCAGCACG</u> UAAAUAUUGGCGUAGUGAAAUAU AUUUAAACACCAAUAUUACUGUGCUGCUUUAGUGUGAC	35
<i>miR-16-13</i>	GCAGUGCCU <u>UAGCAGCACG</u> UAAAUAUUGGCGUUAAGAUUCUA AAAUUAUCUCCAGUAUUAACUGUGCUGCUGAAGUAAGGU	36
<i>miR-17</i>	GUCAGAAUA <u>AAUGUCAAA</u> GUGCUUACAGUGCAGGUAGUGAUAU GUGCAUCUACUGCAGUGAAGGCACUUGUAGCAUUAUGGUGAC	37
<i>miR-18</i>	UGUUCU <u>AAGGUGCAUCU</u> AGUGCAGAUAGUGAAGUAGAUUAGC AUCUACUGCCCUAAGUGCUCCUUCUGGCA	38
<i>miR-18-13</i>	UUUUUGUUCU <u>AAGGUGCAUCU</u> AGUGCAGAUAGUGAAGUAGAU UAGCAUCUACUGCCCUAAGUGCUCCUUCUGGCAUAAGAA	39
<i>miR-19a</i>	GCAGUCCUCUGUUAGUUUGCAUAGUUGCACUACAAGAAGAA UGUAGUUGUGCAA <u>AUCUAUGCAA</u> ACUGAUGGUGGCCUGC	40
<i>miR-19a-13</i>	CAGUCCUCUGUUAGUUUGCAUAGUUGCACUACAAGAAGAAU GUAGUUGUGCAA <u>AUCUAUGCAA</u> ACUGAUGGUGGCCUG	41
<i>miR-19b-1</i>	CACUGUUCU <u>AUGGUUAGUU</u> UGCAGGUUUGCAUCCAGCUGUG UGAU <u>AUUCUGCUGUGCAA</u> UCCAUGCAAACUGACUGUGGUA GUG	42
<i>miR-19b-2</i>	ACAUUGC <u>UACUACA</u> AUAAGUUUUGCAGGUUUGCAUUUCAGC GUAUAUAUGUAUAUGUGGCCUGUGCAA <u>UCCAUGCAA</u> ACUGA UUGUGAUA <u>AUGU</u>	43
<i>miR-19b-13</i>	UUCU <u>AUGGUUAGUU</u> UGCAGGUUUGCAUCCAGCUGUGUGAUA UUCUGCUGUGCAA <u>UCCAUGCAA</u> ACUGACUGUGGUAG	44
<i>miR-19b-X</i>	UUACA <u>AUUAGUUU</u> UGCAGGUUUGCAUUUCAGCGUAUAUAUGU AUAUGUGGCCUGUGCAA <u>UCCAUGCAA</u> ACUGAUUGUGAU	45
<i>miR-20</i> ( <i>miR-20a</i> )	GUAGCACU <u>AAAGUGCU</u> UAUAGUGCAGGUAGUGUUAGUU <u>AUC</u> UACUGCAUUAUGAGCACUAAAGUACUGC	46
<i>miR-21</i>	UGUCGGGU <u>AGCUUAUC</u> AGACUGAUGUUGACUGUUGAAUCUCA UGGCAACACCAGUCGAUGGGCUGUCUGACA	47
<i>miR-21-17</i>	ACCUUGUCGGGU <u>AGCUUAUC</u> AGACUGAUGUUGACUGUUGAAU CUCAUGGCAACACCAGUCGAUGGGCUGUCUGACA <u>UUUG</u>	48
<i>miR-22</i>	GGCUGAGCCGCAGUAGUUCUUCAGUGGCAAGCUUU <u>AUGUCCU</u> GACCCAGCUAAAGCUGCCAGUUGAAGAACUGUUGCCCUCUGC C	49
<i>miR-23a</i>	GGCCGGCUGGGGU <u>UCCUGGGGA</u> UUGGGAUUUGCUUCCUGUCAC AA <u>AUCACAUUGCC</u> AGGGAUUUCCAACCGACC	50
<i>miR-23b</i>	CUCAGGUGCUCUGGCUGCUUGGGU <u>UCCUGGCA</u> UGCUGAUUUUG UGACUUAAGAUUAAAUCACAUUGCCAGGGAUUACCACGCAA CCACGACCUUGGC	51
<i>miR-23-19</i>	CCACGGCCGGCUGGGGU <u>UCCUGGGGA</u> UUGGGAUUUGCUUCCUG UCACAAAUCACAUUGCCAGGGAUUUCCAACCGACCCUGA	52

<i>miR-24-1</i>	CUCCGGUGCCUACUGAGCUGAUUUCAGUUCUCAUUUUACACA CUGGCUCAGUUCAGCAGGAACAGGAG	53
<i>miR-24-2</i>	CUCUGCCUCCCGUGCCUACUGAGCUGAAACACAGUUGGUUUG UGUACACUGGCUCAGUUCAGCAGGAACAGGG	54
<i>miR-24-19</i>	CCCUGGGCUCUGCCUCCCGUGCCUACUGAGCUGAAACACAGU UGGUUUGUGUACACUGGCUCAGUUCAGCAGGAACAGGGG	55
<i>miR-24-9</i>	CCUCCGGUGCCUACUGAGCUGAUUUCAGUUCUCAUUUUACA CACUGGCUCAGUUCAGCAGGAACAGCAUC	56
<i>miR-25</i>	GGCCAGUGUUGAGAGGGCGGAGACUUGGGCAAUUGCUGGACGC UGCCCUGGGCAUUGCACUUGUCUCGGUCUGACAGUGCCGGCC	57
<i>miR-26a</i>	AGGCCGUGGCCUCGUUCAAGUAAUCCAGGAUAGGCUGUGCAG GUCCCAAUGGCCUAUCUUGGUUACUUGCACGGGGACGCGGGC CU	58
<i>miR-26a-1</i>	GUGGCCUCGUUCAAGUAAUCCAGGAUAGGCUGUGCAGGUCCC AAUGGGCCUAUUCUUGGUUACUUGCACGGGGACGC	59
<i>miR-26a-2</i>	GGCUGUGGCUGGAUUCAAGUAAUCCAGGAUAGGCUGUUUCCA UCUGUGAGGCCUAUUCUUGAUUACUUGUUUCUGGAGGCAGCU	60
<i>miR-26b</i>	CCGGGACCCAGUUCAAGUAAUUCAGGAUAGGUUGUGUGCUGU CCAGCCUGUUCUCCAUAUACUUGGCUCGGGGACCGG	61
<i>miR-27a</i>	CUGAGGAGCAGGGCUUAGCUGCUUGUGAGCAGGGUCCACACC AAGUCGUGUUCACAGUGGCUAAGUUCGCCCCCAG	62
<i>miR-27b-1</i>	AGGUGCAGAGCUUAGCUGAUUGGUGAACAGUGAUUGGUUUC GCUUUGUUCACAGUGGCUAAGUUCUGCACCU	63
<i>miR-27b-2</i>	ACCUCUCUAAACAAGGUGCAGAGCUUAGCUGAUUGGUGAACAG UGAUUGGUUUCGCUUUGUUCACAGUGGCUAAGUUCUGCACC UGAAGAGAAGGUG	64
<i>miR-27-19</i>	CCUGAGGAGCAGGGCUUAGCUGCUUGUGAGCAGGGUCCACAC CAAGUCGUGUUCACAGUGGCUAAGUUCGCCCCCAGG	65
<i>miR-28</i>	GGUCCUUGCCUCAAGGAGCUCACAGUCUAUUGAGUUACCUU UCUGACUUUCCACUAGAUGUGAGCUCCUGGAGGGCAGGCA CU	66
<i>miR-29a-2</i>	CCUUCUGUGACCCCUUAGAGGAUGACUGAUUUCUUUUGGUGU UCAGAGUCAAUUAUAAUUUCUAGCACCAUCUGAAAUCGGUUA UAAUGAUUGGGGAAGAGCACCAUG	67
<i>miR-29a</i>	AUGACUGAUUUCUUUUGGUGUUCAGAGUCAAUUAUAAUUUCU AGCACCAUCUGAAAUCGGUUUAU	68
<i>miR-29b-1</i>	CUUCAGGAAGCUGGUUUCAUUUGGUGGUUUAGAUUUAAAUAG UGAUUGUCUAGCACCAUUUGAAAUCAGUGUUCUUGGGGG	69
<i>miR-29b-2</i>	CUUCUGGAAGCUGGUUUCACAUGGUGGCUUAGAUUUUUCCA CUUUGUAUCUAGCACCAUUUGAAAUCAGUGUUUUAGGAG	70

<i>miR-29c</i>	ACCACUGGCCCAUCUCUUACACAGGCUGACCGAUUUCUCCUG GUGUUCAGAGUCUGUUUUUGUCUAGCACCAUUUGAAAUCGGU UAUGAUGUAGGGGGAAAAGCAGCAGC	71
<i>miR-30a</i>	GCGACUGUAAACAUCCUCGACUGGAAGCUGUGAAGCCACAGA UGGGCUUUCAGUCGGAUGUUUGCAGCUGC	72
<i>miR-30b-1</i>	AUGUAAACAUCCUACACUCAGCUGUAAUACAUGGAUUGGCUG GGAGGUGGAUGUUUACGU	73
<i>miR-30b-2</i>	ACCAAGUUUCAGUUCAUGUAAACAUCCUACACUCAGCUGUAA UACAUGGAUUGGCUGGGAGGUGGAUGUUUACUUCAGCUGACU UGGA	74
<i>miR-30c</i>	AGAUACUGUAAACAUCCUACACUCUCAGCUGUGGAAAGUAAG AAAGCUGGGAGAAGGCUGUUUACUCUUUCU	75
<i>miR-30d</i>	GUUGUUGUAAACAUCCCCGACUGGAAGCUGUAAGACACAGCU AAGCUUCAGUCAGAUGUUUGCUGCUAC	76
<i>miR-30e</i>	CUGUAAACAUCCUUGACUGGAAGCUGUAAGGUGUUCAGAGGA GCUUUCAGUCGGAUGUUUACAG	77
<i>miR-31</i>	GGAGAGGAGGCAAGAUGCUGGCAUAGCUGUUGAACUGGGAAC CUGCUAUGCCAACAUAUUGCCAUCUUUC	78
<i>miR-32</i>	GGAGAUAUUGCACAUAUAAGUUGCAUGUUGUCACGGCCUC AAUGCAAUUUAGUGUGUGUGAUUUUUC	79
<i>miR-33b</i>	GGGGGCCGAGAGAGGGCGGGCGCCCCGCGGUGCAUUGCUGUU GCAUUGCACGUGUGUGAGGGCGGGUGCAGUGCCUCGGCAGUGC AGCCCCGAGCCGGCCCCUGGCACCAC	80
<i>miR-33b-2</i>	ACCAAGUUUCAGUUCAUGUAAACAUCCUACACUCAGCUGUAA UACAUGGAUUGGCUGGGAGGUGGAUGUUUACUUCAGCUGACU UGGA	81
<i>miR-33</i>	CUGUGGUGCAUUGUAGUUGCAUUGCAUGUUCUGGUGGUACCC AUGCAAUGUUUCCACAGUGCAUCACAG	82
<i>miR-34-a</i>	GGCCAGCUGUGAGUGUUUCUUUGGCAGUGUCUUAGCUGGUUG UUGUGAGCAAUAGUAAGGAAGCAAUCAGCAAGUAUACUGCCC UAGAAGUGCUGCACGUUGUGGGGCC	83
<i>miR-34-b</i>	GUGCUCGGUUUGUAGGCAGUGUCAUUAGCUGAUUGUACUGUG GUGGUUACAAUCACUAACUCCACUGCCAUCAAAAACAAGGCAC	84
<i>miR-34-c</i>	AGUCUAGUUACUAGGCAGUGUAGUUAGCUGAUUGC UAAUAGU ACCAAUCACUAACCACACGGCCAGGUAAAAAGAUU	85
<i>miR-91-13</i>	UCAGAAUAAUGUCAAGUGCUUACAGUGCAGGUAGUGAU AUG UGCAUCUACUGCAGUGAAGGCACUUGUAGCAUUAUGGUGA	86
<i>miR-92-1</i>	CUUUCUACACAGGUUGGGAUCGGUUGCAAUGCUGUGUUUCUG UAUGGUAAUUGCACUUGUCCCCGGCCUGUUGAGUUUGG	87

<i>miR-92-2</i>	UCAUCCCUGGGUGGGGAUUUGUUGCAUUA CUUGUGUUCUAUA UAAAGUAUUGCACUUGUCCCGGCCUGUGGAAGA	88
<i>miR-93-1</i> ( <i>miR-93-2</i> )	CUGGGGGCUCCAAGGUGCUGUUCGUGCAGGUAGUGUGAUUAC CCAACCUACUGCUGAGCUAGCACUCCCGAGCCCCCGG	89
<i>miR-95-4</i>	AACACAGUGGGGCACUCAAAUAAUGUCUGUUGAAUUGAAAUGC GUUACAUUCAACGGGUUUUAUUGAGCACCCACUCUGUG	90
<i>miR-96-7</i>	UGGCCGAUUUUGGCACUAGCACAUUUUUGCUUGUGUCUCUCC GCUCUGAGCAAUCAUGUGCAGUGCCAAUAUGGGAAA	91
<i>miR-97-6</i> ( <i>miR-30*</i> )	GUGAGCGACUGUAAACAUCUCGACUGGAAGCUGUGAAGCCA CAGAUGGGCUUUCAGUCGGAUGUUUGCAGCUGCCUACU	92
<i>miR-98</i>	GUGAGGUAGUAAGUUGUAUUGUUGUGGGGUAGGGAUUUAG GCCCCAAUUAGAAGAUAAUAACAACUUAACUUCUCC	93
<i>miR-99b</i>	GGCACCCACCCGUAGAACCAGCCUUGCGGGGCCUUCGCCGCAC ACAAGCUCGUGUCUGUGGGUCCGUGUC	94
<i>miR-99a</i>	CCCAUUGGCAUAAACCCGUAGAUCCGAUCUUGUGGUGAAGUG GACCGCACAAGCUCGCUUCUAUGGGUCUGUGUCAGUGUG	95
<i>miR-100-1/2</i>	AAGAGAGAAGAUUUUGAGGCCUGUUGCCACAAACCCGUAGAU CCGAACUUGUGGUUUAGUCCGCACAAGCUUGUAUCUAUAGG UAUGUGUCUGUUAGGCAUUCUCAC	96
<i>miR-100-11</i>	CCUGUUGCCACAAACCCGUAGAUCCGAACUUGUGGUUUUAGU CCGCACAAGCUUGUAUCUAUAGGUUUGUGUCUGUUAGG	97
<i>miR-101-1/2</i>	AGGCUGCCCUGGCUCAGUUUAUCACAGUGCUGAUGCUGUCUAU UCUAAAGGUACAGUACUGUGAUAAACUGAAGGAUGGCAGCCAU CUUACCUUCCAUCAGAGGAGCCUCAC	98
<i>miR-101</i>	UCAGUUAUCACAGUGCUGAUGCUGUCCAUUCUAAAGGUACAG UACUGUGAUAAACUGA	99
<i>miR-107-1</i>	UGCCCUGGCUCAGUUAUCACAGUGCUGAUGCUGUCUAUUCUA AAGGUACAGUACUGUGAUAAACUGAAGGAUGGCA	100
<i>miR-101-2</i>	ACUGUCCUUUUUCGGUUAUCAUGGUACCGAUGCUGUAUAUCU GAAAGGUACAGUACUGUGAUAAACUGAAGAAUGGGUGGU UGUCCUUUUUCGGUUAUCAUGGUACCGAUGCUGUAUAUCUGA	101
<i>miR-101-9</i>	AAGGUACAGUACUGUGAUAAACUGAAGAAUGGGUG	102
<i>miR-102-1</i>	CUUCUGGAAGCUGGUUUCACAUGGUGGCUUAGAUUUUCCA CUUUGUAUCUAGCACCAUUUGAAAUCAGUGUUUUAGGAG	103
<i>miR-102-7.1</i> ( <i>miR-102-7.2</i> )	CUUCAGGAAGCUGGUUUUCAUUAUGGUGGUUUAGAUUUAAA UGAUUGUCUAGCACCAUUUGAAAUCAGUGUUCUUGGGGG	104
<i>miR-103-2</i>	UUGUGCUUUCAGCUUCUUUACAGUGCUGCCUUGUAGCAUUCA GGUCAAGCAACAUUGUACAGGGCUAUGAAAGAACCA	105
<i>miR-103-1</i>	UACUGCCCUCGGCUUCUUUACAGUGCUGCCUUGUUGCAUUAUG GAUCAAGCAGCAUUGUACAGGGCUAUGAAGGCAUUG	106

<i>miR-104-17</i>	AAAUGUCAGACAGCCCAUCGACUGGUGUUGCCAUGAGAUUCA ACAGUCAACAUCAGUCUGAUAAGCUACCCGACAAGG	107
<i>miR-105-1</i>	UGUGCAUCGUGGGUCAAAUGCUCAGACUCCUGUGGGUGGCUGCU CAUGCACCACGGAUGUUUGAGCAUGUGCUACGGUGUCUA	108
<i>miR-105-2</i>	UGUGCAUCGUGGGUCAAAUGCUCAGACUCCUGUGGGUGGCUGCU UAUGCACCACGGAUGUUUGAGCAUGUGCUAUGGGUGUCUA	109
<i>miR-106-a</i>	CCUUGGCCAUGUAAAAGUGCUUACAGUGCAGGUAGCUUUUUUG AGAUCUACUGCAAUGUAAGCACUUCUACAUAUACCAUGG	110
<i>miR-106-b</i>	CCUGCCGGGGCUAAAAGUGCUGACAGUGCAGAUAGUGGGUCCUC UCCGUGCUACCGCACUGUGGGUACUUGCUGCUCCAGCAGG	111
<i>miR-107</i>	CUCUCUGCUUUCAGCUUCUUUACAGUGUUGCCUUGUGGCAUG GAGUUCAAGCAGCAUUGUACAGGGCUAUCAAAGCACAGA	112
<i>miR-108-1- pequeño</i>	ACACUGCAAGAACAUAAGGAUUUUUAGGGGCAUUAUGACUG AGUCAGAAAACACAGCUGCCCCUGAAAGUCCCUCAUUUUUCU UGCUGU	113
<i>miR-108-2- pequeño</i>	ACUGCAAGAGCAAUAAGGAUUUUUAGGGGCAUUAUGAUAGUG GAAUGGAAACACAUCUGCCCCAAAAGUCCCUCAUUUU	114
<i>miR-122a-1</i>	CCUUAGCAGAGCUGUGGAGUGUGACAAUGGUGUUUGUGUCUA AACUAUCAAAACGCCAUUAUCACACUAAAUAAGCUACUGCUAGG C	115
<i>miR-122a-2</i>	AGCUGUGGAGUGUGACAAUGGUGUUUGUGUCCAAACUAUCAA ACGCCAUUAUCACACUAAAUAAGCU	116
<i>miR-123</i>	ACAUUAUUACUUUUGGUACGCGCUGUGACACUCAAACUCGU ACCGUGAGUAAUAAUGCGC	117
<i>miR-124a-1</i>	AGGCCUCUCUCUCCGUGUUCACAGCGGACCUUGAUUUAAAUG UCCAUACAAUUAAGGCACGCGGUGAAUGCCAAGAAUGGGGCU G	118
<i>miR-124a-2</i>	AUCAAGAUUAGAGGCUCUGCUCUCCGUGUUCACAGCGGACCU UGAUUUAAUGUCAUACAAUUAAGGCACGCGGUGAAUGCCAAG AGCGGAGCCUACGGCUGCACUUGAAG	119
<i>miR-124a-3</i>	UGAGGGCCCCUCUGCGUGUUCACAGCGGACCUUGAUUUAAUG UCUAUACAAUUAAGGCACGCGGUGAAUGCCAAGAGAGGGCGCC UCC	120
<i>miR-124a</i>	CUCUGCGUGUUCACAGCGGACCUUGAUUUAAUGUCUAUACAA UUAAGGCACGCGGUGAAUGCCAAGAG	121
<i>miR-124b</i>	CUCUCCGUGUUCACAGCGGACCUUGAUUUAAUGUCAUACAAU UAAGGCACGCGGUGAAUGCCAAGAG	122
<i>miR-125a-1</i>	UGCCAGUCUCUAGGUCCCUGAGACCCUUUAACCUUGUGAGGAC AUCCAGGGUCACAGGUGAGGUUCUUGGGAGCCUGGGCUCUGG CC	123

<i>miR-125a-2</i>	GGUCCCUGAGACCCUUUAACCUUGUGAGGACAUCCAGGGUCAC AGGUGAGGUUCUUGGGAGCCUGG	124
<i>miR-125b-1</i>	UGCGCUCCUCUCAGUCCCUGAGACCCUAACUUGUGAUGUUUA CCGUUUAAAUCCACGGGUUAGGCUCUUGGGAGCUGCGAGUCG UGCU	125
<i>miR-125b-2</i>	ACCAGACUUUCCUAGUCCCUGAGACCCUAACUUGUGAGGUA UUUUAGUAAACAUCACAAGUCAGGCUCUUGGGACCUAGGCGGA GGGGA	126
<i>miR-126-1</i>	CGCUGGCGACGGGACAUAUUACUUUUGGUACGCGCUGUGAC ACUUCAAACUCGUACCGUGAGUAAUAAUGCGCCGUCCACGGC A	127
<i>miR-126-2</i>	ACAUUAUUACUUUUGGUACGCGCUGUGACACUCAAACUCGU ACCGUGAGUAAUAAUGCGC	128
<i>miR-127-1</i>	UGUGAUCACUGUCUCCAGCCUGCUGAAGCUCAGAGGGCUCUG AUUCAGAAAGAUAUCGGAUCCGUCUGAGCUUGGCUGGUCGG AAGUCUCAUCAUC	129
<i>miR-127-2</i>	CCAGCCUGCUGAAGCUCAGAGGGCUCUGAUUCAGAAAGAUA UCGGAUCCGUCUGAGCUUGGCUGGUCGG	130
<i>miR-128a</i>	UGAGCUGUUGGAUUCGGGGCCGUAGCACUGUCUGAGAGGUUU ACAUUUCUCACAGUGAACCGGUCUCUUUUUCAGCUGCUUC	131
<i>miR-128b</i>	GCCCGGCAGCCACUGUGCAGUGGGAAGGGGGGCGGAUACACU GUACGAGAGUGAGUAGCAGGUCUCACAGUGAACCGGUCUCUU UCCCUACUGUGUCACACUCCUAAUGG	132
<i>miR-128</i>	GUUGGAUUCGGGGCCGUAGCACUGUCUGAGAGGUUUACAUUU CUCACAGUGAACCGGUCUCUUUUUCAGC	133
<i>miR-129-1</i>	UGGAUCUUUUUGCGGUCUGGGCUUGCUGUUCUCUCAACAGU AGUCAGGAAGCCCUUACCCCAAAAAGUAUCUA	134
<i>miR-129-2</i>	UGCCCUUCGCGAAUCUUUUUGCGGUCUGGGCUUGCUGUACAU AACUCAAUAGCCGGAAGCCCUUACCCCAAAAAGCAUUUGCGG AGGGCG	135
<i>miR-130a</i>	UGCUGCUGGCCAGAGCUCUUUUCACAUUGUGCUACUGUCUGC ACCUGUCACUAGCAGUGCAAUGUUAAAAGGGCAUUGGCCGUG UAGUG	136
<i>miR-131-1</i>	GCCAGGAGGCGGGGUUGGUUGUUAUCUUUGGUUAUCUAGCUG UAUGAGUGGUGUGGAGUCUUCAUAAAGCUAGAUAAACCGAAAG UAAAAUAACCCCAUACACUGCGCAG	137
<i>miR-131-3</i>	CACGGCGCGGCAGCGGCACUGGCUAAGGGAGGCCCGUUUCUC UCUUUGGUUAUCUAGCUGUAUGAGUGCCACAGAGCCGUAUA AAGCUAGAUAAACCGAAAGUAGAAAUG	138
<i>miR-131</i>	GUUGUUAUCUUUGGUUAUCUAGCUGUAUGAGUGUAUUGGUCU UCAUAAAGCUAGAUAAACCGAAAGUAAAAAC	139

<i>miR-132-1</i>	CCGCCCCCGCGUCUCCAGGGCAACCGUGGCUUUCGAUUGUJAC UGUGGGAACUGGAGGUAACAGUCUACAGCCAUGGUCGCCCCG CAGCACGCCACGCGC	140
<i>miR-132-2</i>	GGGCAACCGUGGCUUUCGAUUGUJACUGUGGGAACUGGAGGU AACAGUCUACAGCCAUGGUCGCCC	141
<i>miR-133a-1</i>	ACAAUGCUUUGCUAGAGCUGGUAAAAUGGAACCAAUCGCCU CUUCA AUGGAUUGGUC <u>CCCCU</u> UCAACCAGCUGUAGCUAUGCA UUGA	142
<i>miR-133a-2</i>	GGGAGCCAAAUGCUUUGCUAGAGCUGGUAAAAUGGAACCAA UCGACUGUCCAAUGGAUUGGUC <u>CCCCU</u> UCAACCAGCUGUAGC UGUGCAUUGAUGGCGCCG	143
<i>miR-133</i>	GCUAGAGCUGGUAAAAUGGAACCAAUCGCCUCUCAAUGGA UUUGGUC <u>CCCCU</u> UCAACCAGCUGUAGC	144
<i>miR-133b</i>	CCUCAGAAGAAAGAUGCCCCUGCUCUGGCUCAAACGGA ACCAAGUCCGUCU <u>UCCUGAGAGGU</u> UUGGUC <u>CCCCU</u> UCAACCAG CUACAGCAGGGCUGGCAAUGCCCAGUCCUUGGAGA	145
<i>miR-133b-pequeño</i>	GCCCCUGCUCUGGCUCAAACGGAACCAAGUCCGUCU <u>UCC</u> UGAGAGGUUUGGUC <u>CCCCU</u> UCAACCAGCUACAGCAGGG	146
<i>miR-134-1</i>	CAGGGUGUGUGACUGGUUGACCAGAGGGGCAUGCACUGUGUU CACCCUGUGGGCCACCUAGUCACCAACCCUC	147
<i>miR-134-2</i>	AGGGUGUGUGACUGGUUGACCAGAGGGGCAUGCACUGUGUUC ACCCUGUGGGCCACCUAGUCACCAACCCU	148
<i>miR-135a-1</i>	AGGCCUCGCUUUCUCUAUGGCUUUUUUAU <u>UCCUAUGUGAU</u> UC UACUGCUCACUCAUAUAGGGAUUGGAGCCGUGGCGCACGGCG GGGACA	149
<i>miR-135a-2 (miR-135-2)</i>	AGAUAAAUUCACUCUAGUGCUUU <u>AUGGCUUUUU</u> AU <u>UCCUAUG</u> UG <u>AUGA</u> UAGUAAUAAGUCUCAUGUAGGGAUUGGAAGCCAUGAAAU ACAUUGUGAAAAUCA	150
<i>miR-135</i>	<u>CUAUGGCUUUUU</u> AU <u>UCCUAUGUGAU</u> UCUACUGCUCACUCAUA UAGGGAUUGGAGCCGUGG	151
<i>miR-135b</i>	CACUCUGCUGUGGCC <u>AUGGCUUUU</u> CAU <u>UCCUAUGUGAU</u> UGC UGUCCCAAACUCAUGUAGGGCUAAAAGCCAUGGGCUACAGUG AGGGGCGAGCUCC	152
<i>miR-136-1</i>	UGAGCCCUCCGAGGACUCCAUUGUUUGAUGAUGGAUUCUU AUGCUC <u>CAUCAUCGUCU</u> CAAUGAGUCUUCAGAGGGUUCU	153
<i>miR-136-2</i>	GAGGACUCCAUUGUUUGAUGAUGGAUUCUUAUGCUC <u>CAUC</u> AUCGUCUCAAUGAGUCUUC	154
<i>miR-137</i>	CUUCGGUGACGGGU <u>AUUCUUGGGUGGAU</u> AAUACGGAUUACGU UGUU <u>AUGCU</u> UAAGAAUACGCGUAGUCGAGG	155



<i>miR-138-1</i>	CCCUGGCAUGGUGUGGGGGCAGCUGGUGUUGUGAAUCAGG CCGUUGCCAAUCAGAGAACGGCUACUUCACAACACCAGGGCC ACACCACACUACAGG	156
<i>miR-138-2</i>	CGUUGCUGCAGCUGGUGUUGUGAAUCAGGCCGACGAGCAGCG CAUCCUCUUACCCGGCUAUUUCACGACACCAGGGUUGCAUCA CAGCUGGUGUUGUGAAUCAGGCCGACGAGCAGCGCAUCCUCU UACCCGGCUAUUUCACGACACCAGGGUUG	157
<i>miR-138</i>	GUGUAUUCUACAGUGCACGUGUCUCCAGUGUGGCUCGGAGGC UGGAGACGCGGCCUGUUGGAGUAAC	158
<i>miR-139</i>	UGUGUCUCUCUCUGUGUCCUGCCAGUGGUUUUACCCUAUGGU AGGUUACGUCAUGCUGUUCUACCACAGGGUAGAACCACGGAC AGGAUACCGGGGCACC	159
<i>miR-140</i>	UCCUGCCAGUGGUUUUACCCUAUGGUAGGUUACGUCAUGCUG UUCUACCACAGGGUAGAACCACGGACAGGA	160
<i>miR-140as</i>	CCUGCCAGUGGUUUUACCCUAUGGUAGGUUACGUCAUGCUGU UCUACCACAGGGUAGAACCACGGACAGG	161
<i>miR-140s</i>	CGGCCGGCCUGGGUCCAUCUCCAGUACAGUGUUGGAUGGU CUAAUUGUGAAGCUCCUAAACACUGUCUGGUAAAAGAUGGCUCC CGGGUGGGUUC	162
<i>miR-141-1</i>	GGGUCCAUCUCCAGUACAGUGUUGGAUGGUCUAAUUGUGAA GCUCCUAAACACUGUCUGGUAAAAGAUGGCC	163
<i>miR-141-2</i>	ACCCAUAAAGUAGAAAGCACUACUAAACAGCACUGGAGGGUGU AGUGUUUCCUACUUAUGGAUG	164
<i>miR-142</i>	GCGCAGCGCCUGUCUCCAGCCUGAGGUGCAGUGCUGCAUC UCUGGUCAGUUGGGAGUCUGAGAUGAAGCACUGUAGCUCAGG AAGAGAGAAGUUGUUCUGCAGC	165
<i>miR-143-1</i>	CCUGAGGUGCAGUGCUGCAUCUCUGGUCAGUUGGGAGUCUGA GAUGAAGCACUGUAGCUCAGG	166
<i>miR-143-2</i>	UGGGGCCUGGCUGGGAUUCAUCAUAUACUGUAAGUUUGCG AUGAGACACUACAGUAUAGAUGAUGUACUAGUCCGGGCACCC CC	167
<i>miR-144-1</i>	GGCUGGGAUUCAUCAUAUACUGUAAGUUUGCGAUGAGACAC UACAGUAUAGAUGAUGUACUAGUC	168
<i>miR-144-2</i>	CACCUUGUCCUCACGGUCCAGUUUCCAGGAAUCCCUUAGA UGCUAAGAUGGGGAUCCUGGAAAUACUGUUCUUGAGGUCAU GGUU	169
<i>miR-145-1</i>	CUCACGGUCCAGUUUCCAGGAAUCCCUUAGAUGCUAAGAU GGGGAUCCUGGAAAUACUGUUCUUGAG	170
<i>miR-145-2</i>		171

<i>miR-146-1</i>	CCGAUGUGUAUCCUCAGCUUUGAGAACUGAAUCCAUGGGUU GUGUCAGUGUCAGACCUCUGAAAUUCAGUUCUUCAGCUGGGA UAUCUCUGUCAUCGU	172
<i>miR-146-2</i>	AGCUUUGAGAACUGAAUCCAUGGGUUUGUGUCAGUGUCAGAC CUGUGAAAUUCAGUUCUUCAGCU	173
<i>miR-147</i>	AAUCUAAAGACAACAUUUCUGCACACACACCAGACUAUGGAA GCCAGUGUGUGGAAAUGCUUCUGCUAGAUU	174
<i>miR-148a (miR-148)</i>	GAGGCAAAGUUCUGAGACACUCCGACUCUGAGUAUGAUAGAA GUCAGUGCACUACAGAACUUUGUCUC	175
<i>miR-148b</i>	CAAGCACGAUUAGCAUUUGAGGUGAAGUUCUGUUAUACACUC AGGCUGUGGCUCUCUGAAAGUCAGUGCAUCACAGAACUUUGU CUCGAAAGCUUUCUA	176
<i>miR-148b-pequeño</i>	AAGCACGAUUAGCAUUUGAGGUGAAGUUCUGUUAUACACUCA GGCUGUGGCUCUCUGAAAGUCAGUGCAU	177
<i>miR-149-1</i>	GCCGGCGCCCAGCUCUGGCUCGUGUCUUCACUCCCCGUGCUU GUCCGAGGAGGGAGGGAGGGACGGGGGCUGUGCUGGGGCAGC UGGA	178
<i>miR-149-2</i>	GCUCUGGCUCGUGUCUUCACUCCCGUGCUUGUCCGAGGAGG GAGGGAGGGAC	179
<i>miR-150-1</i>	CUCCCCAUGGCCUGUCUCCCAACCCUUGUACCAGUGCUGGGC UCAGACCCUGGUACAGGCCUGGGGGACAGGGACCUGGGGAC	180
<i>miR-150-2</i>	CCUGUCUCCCAACCCUUGUACCAGUGCUGGGCUCAGACCCUG GUACAGGCCUGGGGGACAGGG	181
<i>miR-151</i>	UUUCCUGCCCUCGAGGAGCUCACAGUCUAGUAUGUCUCAUCC CCUACUAGACUGAAGCUCCUUGAGGACAGG	182
<i>miR-151-2</i>	CCUGUCCUCAAGGAGCUUCAGUCUAGUAGGGGAUGAGACUA CUAGACUGUGAGCUCCUCGAGGGCAGG	183
<i>miR-152-1</i>	UGUCCCCCGGCCAGGUUCUGUGAUACACUCCGACUCGGGC UCUGGAGCAGUCAGUGCAUGACAGAACUUGGGCCCCGGAAGGA CC	184
<i>miR-152-2</i>	GGCCCAGGUUCUGUGAUACACUCCGACUCGGGCUCUGGAGCA GUCAGUGCAUGACAGAACUUGGGCCCCCG	185
<i>miR-153-1-1</i>	CUCACAGCUGCCAGUGUCAUUUUUGUGAUCUGCAGCUAGUAU UCUCACUCCAGUUGCAUAGUCACAAAAGUGAUCAUUGGCAGG UGUGGC	186
<i>miR-153-1-2</i>	UCUCUCUCUCCUCACAGCUGCCAGUGUCAUUGUCACAAAAG UGAUCAUUGGCAGGUGUGGCUCUGCAUG	187
<i>miR-153-2-1</i>	AGCGGUGGCCAGUGUCAUUUUUGUGAUGUUGCAGCUAGUAAU AUGAGCCCAGUUGCAUAGUCACAAAAGUGAUCAUUGGAAACU GUG	188

<i>miR-153-2-2</i>	CAGUGUCAUUUUUGUGAUGUUGCAGCUAGUAAUAUGAGCCCA GUUGCAUAGUCACAAAAGUGAUCAUUG	189
<i>miR-154-1</i>	GUGGUACUUGAAGAUAGGUUAUCCGUGUUGCCUUCGCUUUUAU UUGUGACGAAUCAUACACGGUUGACCUAUUUUUCAGUACCAA	190
<i>miR-154-2</i>	GAAGAUAGGUUAUCCGUGUUGCCUUCGCUUUUAUUUGUGACGA AUCAUACACGGUUGACCUAUUUUU	191
<i>miR-155</i>	CUGUUA AUGCUAAUCGUGAUAGGGGUUUUUGCCUCCAACUGA CUCCUACAUAUUAGCAUUAACAG	192
<i>miR-156 = miR-157</i> <i>solapamiento con miR-141</i>	CCUAACACUGUCUGGUAAGAUGGCUCGCCGGGUGGGUUCUCU CGGCAGUAACCUUCAGGGAGCCCUGAAGACCAUGGAGGAC	193
<i>miR-158-pequeño = miR-192</i>	GCCGAGACCGAGUGCACAGGGCUCUGACCUAUGAAUUGACAG CCAGUGCUCUCGUCUCCCCUCUGGCUGCCAAUCCAUAUGGUCA CAGGUAUGUUCGCCUCAUGCCAGC	194
<i>miR-159-1-pequeño</i>	UCCCGCCCCUGUAACAGCAACUCCAUGUGGAAGUGCCCACUG GUUCCAGUGGGGCGUCUGUUAUCUGGGGCGAGGGCCA	195
<i>miR-161-pequeño</i>	AAAGCUGGGUUGAGAGGGCGAAAAAGGAUGAGGUGACUGGUC UGGGCUACGCUAUGCUGCGGCCGCUCGGG	196
<i>miR-163-1b-pequeño</i>	CAUUGGCCUCCUAAGCCAGGGAUUGUGGGUUCGAGUCCCACC CGGGGUAAAGAAAGGCCGAAUU	197
<i>miR-163-3-pequeño</i>	CCUAAGCCAGGGAUUGUGGGUUCGAGUCCCACCUGGGGUAGA GGUGAAAGUCCUUUUACGGAAUUUUUU	198
<i>miR-162</i>	CAAUGUCAGCAGUGCCUAGCAGCACGUAAAUAUUGGCGUUA AGAUCUAAAAUUAUCUCCAGUAUUAACUGUGCUGCUGAAGU AAGGUUGACCAUACUCUACAGUUG	199
<i>miR-175-pequeño = miR-224</i>	GGGCUUUCAGUCACUAGUGGUUCCGUUUAGUAGAUGAUUGU GCAUUGUUUCAAAAUGGUGCCCUAGUGACUACAAAGCCC	200
<i>miR-177-pequeño</i>	ACGCAAGUGUCCUAAGGUGAGCUCAGGGAGCACAGAAACCUC CAGUGGAACAGAAGGGCAAAGCUCAUU	201
<i>miR-180-pequeño</i>	CAUGUGUCACUUUCAGGUGGAGUUUCAAGAGUCCCUUCCUGG UUCACCGUCUCCUUUGCUCUCCACAAC	202
<i>miR-181a</i>	AGAAGGGCUAUCAGGCCAGCCUUCAGAGGACUCCAAGGAACA UUCAACGCUGUCGGUGAGUUUGGGAUUUUGAAAAACCACUGA CCGUUGACUGUACCUUGGGGUCCUUA	203
<i>miR-187b-1</i>	CCUGUGCAGAGAUUAUUUUUUAAAAGGUCACAAUCAACAUUC AUUGCUGUCGGUGGGUUGAACUGUGUGGACAAGCUCACUGAA CAAUGAAUGCAACUGUGGCCCCGCUU	204
<i>miR-181b-2</i>	CUGAUGGCUGCACUCAACAUAUUGCUGUCGGUGGGUUUGA GUCUGAAUCAACUCACUGAUCAAUGAAUGCAAACUGCGGACC AAACA	205

<i>miR-181c</i>	<u>CGGAAA</u> UUUGCCAAGGGUUUGGGGGA <u>ACA</u> UUCAACCU <u>GUCG</u> <u>GUGAGU</u> UUGGGCAGCUCAGGCAAACCAUCGACCGUUGAGUGG ACCCUGAGGCCUGGAAUUGCCA <u>UCCU</u>	206
<i>miR-182-as</i>	GAGCUGCUUGCCUCCCCCGUUUUUGGGCAAUGGUAGA <u>ACUCA</u> <u>CACUGG</u> UGAGGUAACAGGAUCCGGUGGUUCUAGACUUGCCAA <u>CUA</u> UGGGGCGAGGACUCAGCCGGCAC	207
<i>miR-182</i>	UUUUUGGCAAUGGUAGA <u>ACUCACAC</u> UGGUGAGGUAACAGGAU CCGGUGGUUCUAGACUUGCCAACUAUGG	208
<i>miR-183</i>	CCGCAGAGUGUGACUCCUGUUCUGUGUAUGGCACUGGUAGAA <u>UUCACUG</u> UGAACAGUCUCAGUCAGUGAAUUACCGAAGGGCCA UAAACAGAGCAGAGACAGAUCCACGA	209
<i>miR-184-1</i>	CCAGUCACGUCCCCUUAUCACUUUUCAGCCCAGCUUUGUGAC UGUAAGUGUUGGACGGAGAACUGAUAAAGGGUAGGUGAUUGA	210
<i>miR-184-2</i>	CCUUAUCACUUUCCAGCCCAGCUUUGUGACUGUAAGUGUUG GACGGAGAACUGAUAAAGGGUAGG	211
<i>miR-185-1</i>	AGGGGGCGAGGGAUUGGAGAGAAAGGCAGUUC <u>CUGA</u> UGGUCC CCUCCCCAGGGGCUGGCUUCCUCUGGUCCU <u>UCCU</u> CCCCA	212
<i>miR-185-2</i>	AGGGAUUGGAGAGAAAGGCAGUUC <u>CUGA</u> UGGUCCCCUCCCCA GGGGCUGGCUUCCUCUGGUCCU	213
<i>miR-186-1</i>	UGC <u>UUGUA</u> ACUUCCAAAGAAUUCUCCUUUUGGGCUUUCUGG UUUUAUUUAAGCCCAAGGUGAAUUUUUUGGGAAGUUUGA GCU	214
<i>miR-186-2</i>	ACUUCCAAAGAAUUCUCCUUUUGGGCUUUCUGGUUUUAUUU UAAGCCCAAGGUGAAUUUUUUGGGAAGU	215
<i>miR-187</i>	GGUCGGGCUCACCAUGACACAGUGUGAGACUCGGGCUACAAC ACAGGACCCGGGGCGCUGCUCUGACCC <u>UCGUGUCUUGUGUU</u> <u>GCAGCC</u> GGAGGGACGCAGGUCCGCA	216
<i>miR-188-1</i>	UGC <u>UCCUCUCUCACA</u> UCCCUUGCAUGGUGGAGGGUGAGCUU UCUGAAAACCCCUCCACAUGCAGGGUUUGCAGGAUGGCGAG CC	217
<i>miR-188-2</i>	UCUCACA <u>UCCCUUGCA</u> UGGUGGAGGGUGAGCUUUCUGAAAAC CCCUCCACAUGCAGGGUUUGCAGGA	218
<i>miR-189-1</i>	CUGUCGAUUGGACCCGCCCUCCGGUGCCUACUGAGCUGAU <u>AU</u> <u>CAGUUC</u> UCAUUUACACACUGGCUCAGUUCAGCAGGAACAGG AGUCGAGCCCUUGAGCAA	219
<i>miR-189-2</i>	CUCCGGUGCCUACUGAGCUGAU <u>AUCAGUUC</u> UCAUUUUACACA CUGGCUCAGUUCAGCAGGAACAGGAG	220

<i>miR-190-1</i>	UGCAGGCCUCUGUGUGAU <u>AUGUUUGAUUAUUAGGUUGUUAU</u> UUA <u>AUCCAACUAUAUAUCAAAACAUAU</u> UCCUACAGUGUCUUGC C	221
<i>miR-190-2</i>	CUGUGUGAU <u>AUGUUUGAUUAUUAGGUUGUUAUUAAUCCA</u> ACUAUAUAUCAAAACAUAU <u>UCCUACAG</u>	222
<i>miR-191-1</i>	CGGCUGGACAGCGGGCAACGGAAUCCCAAAGCAGCUGUUGU CUCCAGAGCAU <u>UCCAGCUGCGCUUGGAUUUCGUCCCCUGCUC</u> UCCUGCCU	223
<i>miR-191-2</i>	AGCGGGCAACGGAAUCCCAAAGCAGCUGUUGUCUCCAGAGC AUUCCAGCUGCGCUUGGAUUUCGUCCCCUGCU	224
<i>miR-192-2/3</i>	CCGAGACCGAGUGCACAGGGCUCUGACCUAUGAAUUGACAGC CAGUGCUCUCGUCUCCCCUCUGGCUGCCAAU <u>UCCAUAGGUCAC</u> AGGUAUGUUCGCCUCA <u>UAGCCAG</u>	225
<i>miR-192</i>	GCCGAGACCGAGUGCACAGGGCUCUGACCUAUGAAUUGACAG CCAGUGCUCUCGUCUCCCCUCUGGCUGCCAAU <u>UCCAUAGGUCA</u> CAGGUAUGUUCGCCUCA <u>UAGCCAGC</u>	226
<i>miR-193-1</i>	CGAGGAUGGGAGCUGAGGGCUGGGUCUUUGCGGGCGAGAUGA GGGUGUCGGAUCAACUGGGCCUACA <u>AAAGUCCAGUUCUCGGCC</u> CCCG	227
<i>miR-193-2</i>	GCUGGGUCUUUGCGGGCGAGAUGAGGGUGUCGGAUCAACUGG CCUACA <u>AAAGUCCAGU</u>	228
<i>miR-194-1</i>	AUGGUGUUAUCAAGUGUAACAGCAACUCCAUGUGGACUGUGU ACCAAUUUCCAGUGGAGAUGCUGUACUUUUGAUGGUUACCA A	229
<i>miR-194-2</i>	GUGUAACAGCAACUCCAUGUGGACUGUGUACCAAUUUCCAGU GGAGAUGCUGUACUUUUGAU	230
<i>miR-195-1</i>	AGCUUCCUGGCUCUAGCAGCACAGAAUAUUGGCACAGGGA AGCGAGUCUGCCAAUAUUGGCUGUGCUCUCCAGGCAGGGUG GUG	231
<i>miR-195-2</i>	UAGCAGCACAGAAUAUUGGCACAGGGAAGCGAGUCUGCCAA UAUUGGCUGUGCUGCU	232
<i>miR-196-1</i>	CUAGAGCUUGAAUUGGAACUGCUGAGUGAAUUAGGUAGUUUC AUGUUGUUGGGCCUGGGUUUCUGAACACAACAUAUAAACC ACCCGAUUCACGGCAGUUACUGCUC	233
<i>miR-196a-1</i>	GUGAAUUAGGUAGUUUCAUGUUGUUGGGCCUGGGUUUCUGAA CACAACAACAUAUAAACCACCCGAUUCAC	234
<i>miR-196a-2</i> ( <i>miR-196-2</i> )	UGCUCGCUCAGCUGAUCUGUGGCUUAGGUAGUUUCAUGUUGU UGGGAUUGAGUUUGAACUCGGCAACAAGAAACUGCCUGAGU UACAUCAGUCGGUUUCGUCGAGGGC	235

<i>miR-196</i>	GUGAAU <u>UAGGUAGUU</u> CAUGUUGUUGGGCCUGGGUUUCUGAA CACAACAACAUA <u>AAACCACCCGAUUCAC</u>	236
<i>miR-196b</i>	ACUGGUCGGUGAUUU <u>UAGGUAGUU</u> CCUGUUGUUGGGAUCCAC CUUUCUCUCGACAGCAGCACUGCCUUCAUACUUCAGUUG	237
<i>miR-197</i>	GGCUGUGCCGGUAGAGAGGGCAGUGGGAGGUAAGAGCUCUU CACCCUUCACCACCUUCUCCACCCAGCAUGGCC	238
<i>miR-197-2</i>	GUGCAUGUGUAUGUAUGUGUGCAUGUGCAUGUGUAUGUGUA UGAGUGCAUGCGUGUGUGC	239
<i>miR-198</i>	UCAUUGGUCCAGAGGGGAGAUAGGUUCCUGUGAUUUUCCUU CUUCUCUAUAGAAUAAAUGA	240
<i>miR-199a-1</i>	GCCA <u>ACCAGUGUUCAGACUACCUGUUCAGGAGGCUCUCAAU</u> GUGUACAGUAGUCUGCACA <u>UUGGUUAGGC</u>	241
<i>miR-199a-2</i>	AGGAAGCUUCUGGAGA <u>UCCUGCUC</u> CGUCGCC <u>CCAGUGUUCAG</u> <u>ACUACCUGUUCAGGACA</u> AUGCCGUUGUACAGUAGUCUGCACA <u>UUGGUUAGACUGGGCAAGGGAGAGCA</u>	242
<i>miR-199b</i>	CCAGAGGACACCUCACUCCGUCU <u>ACCCAGUGUU</u> AGACU <u>AU</u> CUGUUCAGGACUCCCAAUUGUACAGUAGUCUGCACA <u>UUGGU</u> <u>UAGGCUGGGCUGGGUUAGACCCUCGG</u>	243
<i>miR-199s</i>	GCCA <u>ACCAGUGUUCAGACUACCUGUUCAGGAGGCUCUCAAU</u> GUGUACAGUAGUCUGCACA <u>UUGGUUAGGC</u>	244
<i>miR-200a</i>	GCCGUGGCCAUCUACUGGGCAGCAUUGGAUGGAGUCAGGUC UCUAAUACUGCCUGGUA <u>AUGAUGACGGC</u>	245
<i>miR-200b</i>	CCAGCUCGGGCAGCCGUGGCCAUCUACUGGGCAGCAUUGGA UGGAGUCAGGUCUCUAAUACUGCCUGGUA <u>AUGAUGACGGCGG</u> AGCCUCGCAG	246
<i>miR-200c</i>	CCCUCGUCUACCCAGCAGUGUUUGGGUGCGGUUGGGAGUCU CUAAUACUGCCGGGUA <u>AUGAUGGAGG</u>	247
<i>miR-202</i>	GUUCCUUUUUCCUAUGCAU <u>AUACUUCU</u> UUGAGGAUCUGGCCU AAAGAGGU <u>AUAGGGCAUGGGAAGAUGGAGC</u>	248
<i>miR-203</i>	GUGUUGGGGACUCGCGCGCUGGGUCCAGUGGUUCUUAACAGU UCAACAGUUCUGUAGCGCAAUUGUGAAAUGUUUAGGACCACU <u>AGACCCGGCGGGCGCGGCAGCGA</u>	249
<i>miR-204</i>	GGCUACAGUCUUUCU <u>UCAUGUGACUCGUGGACU</u> UCCCUUGU <u>CAUCCUAUGCCUGAGAAUAUAUGAAGGAGGCUGGGAAGGCAA</u> AGGGACGUUCA <u>AUUGUCAUCACUGGC</u>	250
<i>miR-205</i>	AAAGAUCUCAGACAAUCCAUGUGCUUCUCUUGUCCU <u>UCAUU</u> <u>CCACCGGAGUCUGUCUCAUACCCAACCAGAUUUCAGUGGAGU</u> GAAGUUCAGGAGGCAUGGAGCUGACA	251

<i>miR-206-7</i>	UGCUUCCCCGAGGCCACAUGCUUCUUUAUAUCCCCAUAUGGAU UACUUUGCUAUGGAAUGUAAGGAAGUGUGUGGUUUUCGGCAAG UG	252
<i>miR-206-2</i>	AGGCCACAUGCUUCUUUAUAUCCCCAUAUGGAUUACUUUGC AUGGAAUGUAAGGAAGUGUGUGGUUUU	253
<i>miR-208</i>	UGACGGGCGAGCUUUUGGCCCGGGUUAUACCUGAUGCUCACG UAUAAGACGAGCAAAAAGCUUGUUGGUCA	254
<i>miR-210</i>	ACCCGGCAGUGCCUCCAGGCGCAGGGCAGCCCCUGCCCACCGC ACACUGCGCUGCCCCAGACCCACUGUGCGUGUGACAGCGGCU GAUCUGUGCCUGGGCAGCGCGACCC	255
<i>miR-211</i>	UCACCUGGCCAUGUGACUUGUGGGGCUUCCCUUUGUCAUCCU CGCCUAGGGCUCUGAGCAGGGCAGGGACAGCAAAGGGGUGCU CAGUUGUCACUCCCCACAGCACGGAG	256
<i>miR-212</i>	CGGGGCACCCCGCCCGGACAGCGCGCCGGCACCUUGGCUCUAG ACUGCUUACUGCCCCGGCCGCCCUCAGUAAACAGUCUCCAGUCA CGGCCACCGACGCCUGGCCCCCGCC	257
<i>miR-213-2</i>	CCUGUGCAGAGAUUAUUUUUAAAAGGUCACAAUCAACAUUC AUUGCUGUCGGUGGGUUGAACUGUGUGGACAAGCUCACUGAA CAAUGAAUGCAACUGUGGGCCCCGCUU	258
<i>miR-213</i>	GAGUUUUGAGGUUGCUCUACAGUGAACAUUCAACGCUGUCGGUG AGUUUGGAAUUA AAAAUCAAAACCAUCGACCGUUGAUUGUACC CUAUGGCUAACCAUCAUCUACUCC	259
<i>miR-214</i>	GGCCUGGCUGGACAGAGUUGUCAUGUGUCUGCCUGUCUACAC UUGCUGUGCAGAACAUCCGCUCACCUUGUACAGCAGGCACAGA CAGGCAGUCACAUGACAACCCAGCCU	260
<i>miR-215</i>	AUCAUUCAGAAAUGGUAUACAGGAAAUGACCUAUGAAUUGA CAGACAUAUAGCUGAGUUUGUCUGUCAUUUCUUUAGGCCAA UAUUCUGUAUGACUGUGCUACUCAA	261
<i>miR-216</i>	GAUGGCUGUGAGUUGGCUUAAUCUCAGCUGGCAACUGUGAGA UGUUCAUACAAUCCUCACAGUGGUCUCUGGGAUUAUGCUAA ACAGAGCAAUUCCUAGCCCUCACGA	262
<i>miR-217</i>	AGUAUAAUUUUACAUAAGUUUUUGAUGUCGCAGAUACUGCAU CAGGAACUGAUUGGAUAAGAAUCAGUCACCAUCAGUCCUAA UGCAUUGCCUUCAGCAUCUAAAACAAG	263
<i>miR-218-1</i>	GUGAUA AUGUAGCGAGAUUUUCUGUUGUGCUUGAUCUAACCA UGUGGUUGCGAGGUAUGAGUAAAACAUGGUUCCGUCAAGCAC CAUGGAACGUCACGCAGCUUUCUACA	264

<i>miR-218-2</i>	GACCAGUCGCUGCGGGGCUUCCUUGUGCUUGAUCUAACCA UGUGGUGGAACGAUGGAAACGGAACAUGGUUCUGUCAAGCAC CGCGGAAAGCACCGUGCUCUCCUGCA	265
<i>miR-219</i>	CCGCCCCGGGCCGCGGCUCCUGAUUGUCCAAACGCAAUUCUCG AGUCUAUGGCUCGCGCCGAGAGUUGAGUCUGGACGUCCCGAG CCGCCGCCCCCAAACCUCGAGCGGG	266
<i>miR-219-1</i>	CCGCCCCGGGCCGCGGCUCCUGAUUGUCCAAACGCAAUUCUCG AGUCUAUGGCUCGCGCCGAGAGUUGAGUCUGGACGUCCCGAG CCGCCGCCCCCAAACCUCGAGCGGG	267
<i>miR-219-2</i>	ACUCAGGGGCUUCGCCACUGAUUGUCCAAACGCAAUUCUUGU ACGAGUCUGCGGCCAACCGAGAAUUGUGGCUGGACAUCUGUG GCUGAGCUCGCGGG	268
<i>miR-220</i>	GACAGUGUGGCAUUGUAGGGCUCCACACCGUAUCUGACACUU UGGGCGAGGGCACCAUGCUGAAGGUGUUCAUGAUGCGGUCUG GGAACUCCUCACGGAUCUACUGAUG	269
<i>miR-221</i>	UGAACAUCCAGGUCUGGGGCAUGAACCGGCAUACAAUGUAG AUUUCUGUGUUCGUUAGGCAACAGCUACAUUGUCUGCUGGGU UUCAGGCUACCUGGAAACAUGUUCUC	270
<i>miR-222</i>	GCUGCUGGAAGGUGUAGGUACCCUCAUUGGCUCAGUAGCCAG UGUAGAUCUGUCUUUCGUAAUCAGCAGCUACAUCUGGCUAC UGGGUCUCUGAUGGCAUCUUCUAGCU	271
<i>miR-223</i>	CCUGGCCUCCUGCAGUGCCACGCUCCGUGUAUUUGACAAGCU GAGUUGGACACUCCAUGUGGUAGAGUGUCAGUUUGUCAAAUA CCCCAAGUGCGGCACAUGCUUACCAG	272
<i>miR-224</i>	GGGCUUUCAGUCACUAGUGGUUCCGUUAGUAGAUGAUUGU GCAUUGUUUCAAUAUGGUGCCCUAGUGACUACAAAGCCC CAAUCUCCUUUAUCAUGGUUAUUGAUUUUCAGUGCUUCCCU UUUGUGUGAGAGAAGUA	273
<i>miR-294-1 (chr16)</i>	AGGACCCUCCAGAGGGCCCCCCUCAUCCUGUUGUGCCUAA UUCAGAGGGUUGGUGGAGGCUCUCCUGAAGGGCUCU	274
<i>miR-296</i>	AAGAAAUGGUUUACCGUCCACAUAUUUGAAUAUGUAUG UGGGAUGGUAAACCGCUUCUU	275
<i>miR-299</i>	ACUGCUAACGAAUGCUCUGACUUUAUUGCACUACUGUACUUU ACAGCUAGCAGUGCAAUAGUAUUGUCAAAAGCAUCUGAAAGCA GG	276
<i>miR-301</i>	CCACCACUAAAACGUGGAUGUACUUGC UUUGAAACUAAAGAA GUAAGUGCUUCCAUGUUUUGGUGAUGG	277
<i>miR-302a</i>	GCUCCCUUCAACUUUAACAUGGAAGUGCUUUCUGUGACUUUA AAAGUAAGUGCUUCCAUGUUUAGUAGGAGU	278
<i>miR-302b</i>		279



<i>miR-302c</i>	CCUUUGCUUUUAACAUGGGGGU <u>ACCUGCUGUGUGAAACAAAAG</u> UAAGUGCUUCCAUGUUUCAGUGGAGG	280
<i>miR-302d</i>	CCUCUACUUUAACAUGGAGGCACUUGCUGUGACAUGACAAAA AUAAGUGCUUCCAUGUUUGAGUGUGG	281
<i>miR-320</i>	GCUUCGCUCCCCUCCGCCUUCUCU <u>UCCCGGUUCU</u> UCCCGGAGU CGGGAAAAGCUGGGUUGAGAGGGCGAAAAAGGAUGAGGU	282
<i>miR-321</i>	UUGGCCUCCUAAGCCAGGGAUUGUGGGUUCGAGUCCACCCG GGGUAAGAAAGGCCGA	283
<i>miR-323</i>	UUGGUACUUGGAGAGAGGUGGUC <u>CGUGGC</u> CGUUCGCUUUAU UUAUGGCGCACAUACACGGUCGACCUCUUGCAGUAUCUAA UC	284
<i>miR-324</i>	CUGACUAUGCCUCCCCGCAU <u>CCCCUAGGGG</u> CAUUGGUGUAAAG CUGGAGACCCACUGCCCCAGGUGCUGCUGGGGGUUGUAGUC	285
<i>miR-325</i>	AUACAGUGCUGGUUCCUAGUAGGUGUCCAGUAAGUGUUUGU GACAUAAUUUGUUUAUUGAGGACCUCUAUCAAUCAAGCACU GUGCUAGGCUCUGG	286
<i>miR-326</i>	CUCAUCUGUCUGUUGGGCUGGAGGCAGGGCCUUUGUGAAGGC GGGUGGUGCUCAGAUCGCCUCUGGGCCCUUCCUCCAGCCCCGA GGCGGAUUCA	287
<i>miR-328</i>	UGGAGUGGGGGGGCAGGAGGGGCUCAGGGAGAAAGUGCAUAC AGCCCCUGGCCUCUCUGCCCUUCCGUCCCCUG	288
<i>miR-330</i>	CUUUGGCGAUCACUGCCUCUCUGGGCCUGUGUCUUAGGCUCU GCAAGAUAACCGAGCAAAGCACACGGCCUGCAGAGAGGCAG CGCUCUGCCC	289
<i>miR-331</i>	GAGUUUGGUUUUGUUUGGGUUUGUUCUAGGUAUGGUCCCAGG GAUCCAGAUCAAACCAGGCC <u>CCUAGGAACCAA</u> CCUAAGCUC	290
<i>miR-335</i>	UGUUUUGAGCGGGGGUCAAGAGCAAUAACGAAAAAUGUUUGU CAUAAACCGUUUUUCAUUAUUGCUC <u>CCUGACCUCUCU</u> CAUUU GCUAUAUUCA	291
<i>miR-337</i>	GUAGUCAGUAGUUGGGGGUGGGAACGGCUUCAUACAGGAGU UGAUGCACAGUUAUCCAGCUC <u>CUAUAUGAUGCCUU</u> CUUCAU CCCCUCAA	292
<i>miR-338</i>	UCUCCAACAAUAUCCUGGUGCUGAGUGAUGACUCAGGGGACU CCAGCAUCAGUGAUUUUGUUGAAGA	293
<i>miR-339</i>	CGGGGCGGCCGCUCUCC <u>UGUCCUCCAGGAGCUC</u> ACGUGUGCC UGCCUGUGAGCGCCUCGACGACAGAGCCGGCGCCUGCCCCAGU GUCUGCGC	294

<i>miR-340</i>	UUGU <u>ACCUGGUGUGAUUAUAAAGCAAUGAGACUGAUUGUCAU</u> AUGUCGUUUGUGGGGA <u>UCCGUCUCAGUUACUUUAUAGCCAUA</u> CUGGU <u>AUCUUA</u>	295
<i>miR-342</i>	GAAACUGGGC <u>UCAAGGUGAGGGGUGCUAUCUGUGAUUGAGGG</u> ACAUGGUUA <u>AUGGAAUUGUCUCACACAGAAAUCGCACCCGUC</u> ACCUUGG <u>CCUACUUA</u>	296
<i>miR-345</i>	ACCCAAACCCUAGGUCUGCUGACUCCUAGUCCAGGGCUCGUG AUGGCUGGUGGGCC <u>CUGAACGAGGGGUCUGGAGGCCUGGGUU</u> UGAAUAUCGACAGC	297
<i>miR-346</i>	GUCUGUCUGCCCGCAUGCCUGCCUCUCUGUUGCUCUGAAGGA GGCAGGGGCUGGGCCUGCAGCUGCCUGGGCAGAGCGGCUC <u>CU</u> GC	298
<i>miR-367</i>	CCAUUACUGUUGC <u>AAUAUGCAACUCUGUUGAAUAUAAAUUG</u> GAUUGCACUUAGCAAUGGUGAUGG	299
<i>miR-368</i>	AAAAGGUGGAUAUCCUUCUAUGUUUAUGUUAUUUAUGGUUA AACAUAGAGGAAAUCCACGUUUU	300
<i>miR-369</i>	UUGAAGGGAGAU <u>CGACCGUGUUAUAUUCGCUUUAUUGACUUC</u> GAAUAAUACAUGGUUGAUCUUUUCUCAG	301
<i>miR-370</i>	AGACAGAGAAGCCAGGUCACGUCUCUGCAGUUACACAGCUC <u>A</u> CGAGUGCCUGCUGGGGUGGAACCUGGUCUGUCU	302
<i>miR-371</i>	GUGGCACUCAAACUGUGGGGGGCACUUUCUGCUCUCUGGUGAA AGUGCCGCCAUCUUUUGAGUGUUAC	303
<i>miR-372</i>	GUGGGCCUCAA <u>AUGUGGAGCACUAUUCUGAUGUCCAAGUGGA</u> AAGUGCUGCGACA <u>UUUGAGCGUCAC</u>	304
<i>miR-373</i>	GGGAUACUCAA <u>AUGGGGGCGCUUCCUUUUUGUCUGUACUG</u> GGAAGUGC <u>UUCGAUUUUGGGGUGUCCC</u>	305
<i>miR-374</i>	UACAUCGGCCA <u>UUUAUAACAACCUGAUAAGUGUUUAUAGCAC</u> UUAUCAGAUUGUAUUGUAAUUGUCUGUGUA	306
<i>miR-hes1</i>	AUGGAGCUGCUCACCCUGUGGGCCUCAA <u>AUGUGGAGGAACUA</u> UUCUGAUGUCCAAGUGGAAAGUGCUGCGACA <u>UUUGAGCGUCA</u> CCGGUGACGCCCAUAUCA	307
<i>miR-hes2</i>	GCAUCC <u>CCUCAGCCUGUGGCACUCAAAACUGUGGGGGCACUUU</u> CUGCUCUCUGGUGAAAGUGCCGCCAUCUUUUGAGUGUUACCG CUUGAGAAGACUCAACC	308
<i>miR-hes3</i>	CGAGGAGCUC <u>AUACUGGGAUACUCAAAAUGGGGGCGCUUCC</u> UUUUUGUCUGUUACUGGGAAAGUGC <u>UUCGAUUUUGGGGUGUCC</u> CUGUUUGAGUAGGGCAUC	309

\* Una secuencia subrayada dentro de una secuencia precursora corresponde a un transcrito de miR procesado maduro (véase Tabla 1b). Algunas secuencias precursoras tienen dos secuencias subrayadas que indican dos miR maduros diferentes que derivan del mismo precursor. Todas las secuencias son humanas.

Tabla 1b- Secuencias de microARN maduro humano.

Nombre de miARN Maduro	Secuencia de miARN Maduro (5' a 3')	SEC ID N°	microARN precursor correspondiente: véase Tabla 1a
<i>let-7a</i>	ugagguaguagguuguauaguu	310	<i>let-7a-1; let-7a-2; let-7a-3; let-7a-4</i>
<i>let-7b</i>	ugagguaguagguuguguguu	311	<i>let-7b</i>
<i>let-7c</i>	ugagguaguagguuguauaguu	312	<i>let-7c</i>
<i>let-7d</i>	agagguaguagguugcauagu	313	<i>let-7d; let-7d-vl</i>
<i>let-7e</i>	ugagguaggagguuguauaguu	314	<i>let-7e</i>
<i>let-7f</i>	ugagguaguaguuuguauaguu	315	<i>let-7f-1; let-7f-2-1; let-7f-2-2</i>
<i>let-7g</i>	ugagguaguaguuuguacagu	316	<i>let-7g</i>
<i>let-7i</i>	ugagguaguaguuugugcu	317	<i>let-7i</i>
<i>miR-1</i>	uggauguaaagaaguauaguu	18	<i>miR-1b; miR-1b-1; miR-1b-2</i>
<i>miR-7</i>	uggaagacuagugauuuuguu	319	<i>miR-7-1; miR-7-1a; miR-7-2; miR-7-3</i>
<i>miR-9</i>	ucuuugguuauucugcuguauaga	320	<i>miR-9-1; miR-9-2; miR-9-3</i>
<i>miR-9*</i>	uaaagcuagauaacccgaaagu	321	<i>miR-9-1; miR-9-2; miR-9-3</i>
<i>miR-10a</i>	uaccucuagauaccgaaauugug	322	<i>miR-10a</i>
<i>miR-10b</i>	uaccucuagaaccgaaauuguu	323	<i>miR-10b</i>
<i>miR-15a</i>	uagcagcacauaagguuuugug	324	<i>miR-15a; miR-15a-2</i>
<i>miR-15b</i>	uagcagcacaucaugguuuaca	325	<i>miR-15b</i>
<i>miR-16</i>	uagcagcacgaaauuuugcg	326	<i>miR-16-1; miR-16-2; miR-16-13</i>
<i>miR-17-5p</i>	caaagugcuuacagugcagguagu	327	<i>miR-17</i>
<i>miR-17-3p</i>	acugcagugaaggcacuuugu	328	<i>miR-17</i>
<i>miR-18</i>	uaaggugcaucuagugcagaua	329	<i>miR-18; miR-18-13</i>
<i>miR-19a</i>	ugugcaaaucuaugcaaaacuga	330	<i>miR-19a; miR-19a-13</i>
<i>miR-19b</i>	ugugcaaaucuaugcaaaacuga	331	<i>miR-19b-1; miR-19b-2</i>
<i>miR-20</i>	uaaagugcuuauagugcagguu	332	<i>miR-20 (miR-20a)</i>
<i>miR-21</i>	uagcuuauacagacugauuuga	333	<i>miR-21; miR-21-17</i>
<i>miR-22</i>	aagcugccaguuagaagaacugu	334	<i>miR-22</i>
<i>miR-23a</i>	aucacauugccagggauuuucc	335	<i>miR-23a</i>
<i>miR-23b</i>	aucacauugccagggauuaccac	336	<i>miR-23b</i>
<i>miR-24</i>	uggcucaguucagcaggaacag	337	<i>miR-24-1; miR-24-2; miR-24-19; miR-24-9</i>
<i>miR-25</i>	cauugcacuugucucggucuga	338	<i>miR-25</i>
<i>miR-26a</i>	uucaaguauuaccaggauaggcu	339	<i>miR-26a; miR-26a-1; miR-26a-2</i>
<i>miR-26b</i>	uucaaguauuaccaggauaggu	340	<i>miR-26b</i>
<i>miR-27a</i>	uucacaguggcuagaauccgcc	341	<i>miR-27a</i>
<i>miR-27b</i>	uucacaguggcuagaauccug	342	<i>miR-27b-1; miR-27b-2</i>
<i>miR-28</i>	aaggagcucacagucuuuugag	343	<i>miR-28</i>
<i>miR-29a</i>	cuagcaccuucgaaauccgguu	344	<i>miR-29a-2; miR-29a</i>
<i>miR-29b</i>	uagcaccuuuugaaucaguu	345	<i>miR-29b-1; miR-29b-2</i>
<i>miR-29c</i>	uagcaccuuuugaaucgguuu	346	<i>miR-29c</i>
<i>miR-30a-5p</i>	uguaaaacauccugcaggaagc	347	<i>miR-30a</i>
<i>miR-30a-3p</i>	cuuucagucggauuuugcagc	348	<i>miR-30a</i>
<i>miR-30b</i>	uguaaaacauccuacacucagc	349	<i>miR-30b-1; miR-30b-2</i>
<i>miR-30c</i>	uguaaaacauccuacacucagc	350	<i>miR-30c</i>
<i>miR-30d</i>	uguaaaacaucccgacuggaag	351	<i>miR-30d</i>
<i>miR-30e</i>	uguaaaacauccuagacugga	352	<i>miR-30e</i>
<i>miR-31</i>	ggcaagauugcuggcauagcug	353	<i>miR-31</i>
<i>miR-32</i>	uauugcacauuacuaaguugc	354	<i>miR-32</i>
<i>miR-33</i>	gugcauuguauguuugcauug	355	<i>miR-33; miR-33b</i>
<i>miR-34a</i>	uggcagugcuuagcugguuugu	356	<i>miR-34a</i>
<i>miR-34b</i>	aggcagugcuuagcugauug	357	<i>miR-34b</i>
<i>miR-34c</i>	aggcagugcuuagcugauug	358	<i>miR-34c</i>
<i>miR-92</i>	uauugcacuuguccggccugu	359	<i>miR-92-2; miR-92-1</i>
<i>miR-93</i>	aaagugcuguuucgucagguag	360	<i>miR-93-1; miR-93-2</i>
<i>miR-95</i>	uucaacggguuuuuuugagca	361	<i>miR-95</i>
<i>miR-96</i>	uuuggcacuagcacauuuuugc	362	<i>miR-96</i>
<i>miR-98</i>	ugagguaguaguuuguauuugu	363	<i>miR-98</i>
<i>miR-99a</i>	aaccgcuagauccgacuugug	364	<i>miR-99a</i>
<i>miR-99b</i>	caccgcuagaaccgaccuugcg	365	<i>miR-99b</i>
<i>miR-100</i>	uacaguacuguguaaacugaag	366	<i>miR-100</i>

ES 2 525 584 T3

<i>miR-101</i>	uacaguacuguguaacugaaag	367	<i>miR-101-1; miR-101-2</i>
<i>miR-103</i>	agcagcauuguacagggcuauaga	368	<i>miR-103-1</i>
<i>miR-105</i>	ucaaaugcucagacuccugu	369	<i>miR-105</i>
<i>miR-106-a</i>	aaaagugcuuacagugcagguagc	370	<i>miR-106-a</i>
<i>miR-106-b</i>	uaaagugcugacagugcagau	371	<i>miR-106-b</i>
<i>miR-107</i>	agcagcauuguacagggcuauca	372	<i>miR-107</i>
<i>miR-122a</i>	uggagugugacaauagguguuugu	373	<i>miR-122a-1; miR-122a-2</i>
<i>miR-124a</i>	uuaggcacgcggugaauGCCA	374	<i>miR-124a-1; miR-12-1a-2; miR-124a-3</i>
<i>miR-125a</i>	ucccugagaccuuuaaccugug	375	<i>miR-125a-1; miR-125a-2</i>
<i>miR-125b</i>	ucccugagaccuaacuuguga	376	<i>miR-125b-1; miR-125b-2</i>
<i>miR-126*</i>	cauuuuuacuuuugguacgcg	377	<i>miR-126-1; miR-126-2</i>
<i>miR-126</i>	ucguaccgugaguaauaaugc	378	<i>miR-126-1; miR-126-2</i>
<i>miR-127</i>	ucggauccgucugagcuuggcu	379	<i>miR-127-1; miR-127-2</i>
<i>miR-128a</i>	ucacagugaaccggucucuuuu	380	<i>miR-128; miR-128a</i>
<i>miR-128b</i>	ucacagugaaccggucucuuuu	381	<i>miR-128b</i>
<i>miR-129</i>	cuuuuugcggucugggcuugc	382	<i>miR-129-1; miR-129-2</i>
<i>miR-130a</i>	cagugcaauguuuaaaagggc	383	<i>miR-130a</i>
<i>miR-130b</i>	cagugcaaugaugaaagggc	384	<i>miR-130b</i>
<i>miR-132</i>	uaacagucuacagccauaggucg	385	<i>miR-132-1</i>
<i>miR-133a</i>	uuggucccuucaaccagcugu	386	<i>miR-133a-1; miR-133a-2</i>
<i>miR-133b</i>	uuggucccuucaaccagcua	387	<i>miR-133b</i>
<i>miR-134</i>	ugugacugguugaccagaggg	388	<i>miR-134-1; miR-134-2</i>
<i>miR-135a</i>	uaggguuuuuauuccuauuguga	389	<i>miR-135a; miR-135a-2 (miR-135-2)</i>
<i>miR-135b</i>	uaggguuuucauuccuauugug	390	<i>miR-135b</i>
<i>miR-136</i>	acuccauuuuuuugaugaugga	391	<i>miR-136-1; miR-136-2</i>
<i>miR-137</i>	uauugcuuaagaauacgcguag	392	<i>miR-137</i>
<i>miR-138</i>	agcugguguuugugaauc	393	<i>miR-138-1; miR-138-2</i>
<i>miR-139</i>	ucuacagugcagcugugcu	394	<i>miR-139</i>
<i>miR-140</i>	agugguuuuaccuauugguag	395	<i>miR-140; miR-140as; miR-140s</i>
<i>miR-141</i>	aacacugucugguaaagaugg	396	<i>miR-141-1; miR-141-2</i>
<i>miR-142-3p</i>	uguaguguuuccuacuuuugga	397	<i>miR-142</i>
<i>miR-142-5p</i>	cauaaaguagaagcacuac	398	<i>miR-142</i>
<i>miR-143</i>	ugagaugaagcacuguagcuca	399	<i>miR-143-1</i>
<i>miR-144</i>	uacaguauagaugauguacuag	400	<i>miR-144-1; miR-144-2</i>
<i>miR-145</i>	guccaguuuuaccaggaaucccuu	401	<i>miR-145-1; miR-145-2</i>
<i>miR-146</i>	ugagaacugaauuccauaggguu	402	<i>miR-146-1; miR-146-2</i>
<i>miR-147</i>	guguguggaaaugcuucugc	403	<i>miR-147</i>
<i>miR-148a</i>	ucagugcacuacagaaacuugu	404	<i>miR-148a (miR-148)</i>
<i>miR-148b</i>	ucagugcaucacagaaacuugu	405	<i>miR-148b</i>
<i>miR-149</i>	ucugguccgugucuuacucc	406	<i>miR-149</i>
<i>miR-150</i>	ucucccaaccuuguaaccagug	407	<i>miR-150-1; miR-150-2</i>
<i>miR-151</i>	acuagacugaagcuccuugagg	408	<i>miR-151</i>
<i>miR-152</i>	ucagugcaugacagaaacuugg	409	<i>miR-152-1; miR-152-2</i>
<i>miR-153</i>	uugcauagucacaaaaguga	410	<i>miR-153-1-1; miR-153-1-2; miR-153-2-1; miR-153-2-2</i>
<i>miR-154</i>	uagguuauccguguuGCCUUCG	411	<i>miR-154-1; miR-154-2</i>
<i>miR-154*</i>	aaucacuacacgguuGCCUAAU	412	<i>miR-154-1; miR-154-2</i>
<i>miR-155</i>	uuauugcuauucgugauagggg	413	<i>miR-155</i>
<i>miR-181a</i>	aacauucaacgcugucggugagu	414	<i>miR-181a</i>
<i>miR-181b</i>	aacauucauugcugucggugguu	415	<i>miR-181b-1; miR-181b-2</i>
<i>miR-181c</i>	aacauucaaccugucggugagu	416	<i>miR-181c</i>
<i>miR-182</i>	uuuggcaaugguagaacucaca	417	<i>miR-182; miR-182as</i>
<i>miR-182*</i>	ugguuucuaagacuGCCAACUA	418	<i>miR-182; miR-182as</i>
<i>miR-183</i>	uauggcacugguagaauucacug	419	<i>miR-183</i>
<i>miR-184</i>	uggacggagaacugauaagggg	420	<i>miR-184-1; miR-184-2</i>
<i>miR-185</i>	uggagagaagggcaguuc	421	<i>miR-185-1; miR-185-2</i>
<i>miR-186</i>	caaagaauucuccuuuugggcuu	422	<i>miR-186-1; miR-186-2</i>
<i>miR-187</i>	ucgugucuuuguuugcagccg	423	<i>miR-187</i>
<i>miR-188</i>	cauccuugcauggugagggu	424	<i>miR-188</i>
<i>miR-189</i>	gugccuacugagcugauaucagu	425	<i>miR-189-1; miR-189-2</i>
<i>miR-190</i>	ugauauguuugauauuuaggu	426	<i>miR-190-1; miR-190-2</i>

ES 2 525 584 T3

miR-191	caacggaaucccaaaagcagcu	427	miR-191-1; miR-191-2
miR-192	cugaccuaugaauugacagcc	428	miR-192
miR-193	aacuggccuacaagucccag	429	miR-193-1; miR-193-2
miR-194	uguaacagcaacuugaugga	430	miR-194-1; miR-194-2
miR-195	uagcagcacagaaauuuggc	431	miR-195-1; miR-195-2
miR-196a	uagguaguuucauguuguugg	432	miR-196a; miR-196a-2 (miR196-2)
miR-196b	uagguaguuuuccuguuguugg	433	miR-196b
miR-197	uucaccaccuuccaccaccagc	434	miR-197
miR-198	gguccagaggggagauagg	435	miR-198
miR-199a	cccaguguucagacuaccuguuc	436	miR-199a-1; miR-199a-2
miR-199a*	uacaguagucugcacauugguu	437	miR-199a-1; miR-199a-2; miR-199s; miR-199b
miR-199b	cccaguguuuagacuauucuguuc	438	miR-199b
miR-200a	uaacacugucugguaacgaugu	439	miR-200a
miR-200b	cucuaauacugccugguaaugaug	440	miR-200b
miR-200c	aaucacugccggguaaugaugga	441	miR-200c
miR-202	agagguauagggcaugggaaga	442	miR-202
miR-203	gugaaauuuuaggaccacuag	443	miR-203
miR-204	uuccuuuugucauccuaugccu	444	miR-204
miR-205	uccuucuuuccaccggagucug	445	miR-205
miR-206	uggaauguaaggagugugugg	446	miR-206-1; miR-206-2
miR-208	auaagacgagcaaaaagcuugu	447	miR-208
miR-210	cugugcgugugacagcggcug	448	miR-210
miR-211	uuccuuuugucauccuucgcu	449	miR-211
miR-212	uaacagucuccagucacggcc	450	miR-212
miR-213	accaucgaccguugauuguacc	451	miR-213
miR-214	acagcaggcacagacaggcag	452	miR-214
miR-215	augaccuaugaauugacagac	453	miR-215
miR-216	uaaucucagcuggcaacugug	454	miR-216
miR-217	uacugcaucaggaacugauuggau	455	miR-217
miR-218	uugugcuugaucuaaccaugu	456	miR-218-1; miR-218-2
miR-219	ugauuguccaaacgcauuucu	457	miR-219; miR-219-1; miR-219-2
miR-220	ccacaccguaucugacacuuu	458	miR-220
miR-221	agcuacauugucugcugguuuc	459	miR-221
miR-222	agcuacaucuggcuacugggucuc	460	miR-222
miR-223	ugucaguuuugucuuuacccc	461	miR-223
miR-224	caagucacuagugguuccguuuu	462	miR-224
miR-296	agggcccccucacauccugu	463	miR-296
miR-299	ugguuuaccgucaccacauacau	464	miR-299
miR-301	cagugcaauaguauugucaaaagc	465	miR-301
miR-302a	uaagugcuuccauguuuugguga	466	miR-302a
miR-302b*	acuuuaacauggaagugcuuuuc	467	miR-302b
miR-302b	uaagugcuuccauguuuaguag	468	miR-302b
miR-302c*	uuuaacauggggguaccugcug	469	miR-302c
miR-302c	uaagugcuuccauguuucagugg	470	miR-302c
miR-302d	uaagugcuuccauguuugagugu	471	miR-302d
miR-320	aaaagcuggguugagaggcgaa	472	miR-320
miR-321	uaagccagggauuguggguuc	473	miR-321
miR-323	gcacauuacacggucgaccucu	474	miR-323
miR-324-5p	cgcaucccuagggaucuggugu	475	miR-324
miR-324-3p	ccacugcccaggugcugcugg	476	miR-324
miR-325	ccuaguagguguccaguuuaggu	477	miR-325
miR-326	ccucugggcccuuccaccag	478	miR-326
miR-328	cuggccucucugcccuuccgu	479	miR-328
miR-330	gcaaagcacacggccugcagaga	480	miR-330
miR-331	gccccugggcuauccuagaa	481	miR-331
miR-335	ucaagagcaauaacgaaaaugu	482	miR-335
miR-337	uccagcuccuauaugaugccuuu	483	miR-337
miR-338	uccagcaucaguguuuuuguuga	484	miR-338
miR-339	uccuguccuccaggagcuca	485	miR-339
miR-340	uccgucucaguuacuuuuagcc	486	miR-340

<i>miR-342</i>	ucucacacagaaauugcaccgccguc	487	<i>miR-342</i>
<i>miR-345</i>	ugcugacuccuaguccagggc	488	<i>miR-345</i>
<i>miR-346</i>	ugucugcccgaugccugccucu	489	<i>miR-346</i>
<i>miR-367</i>	aaaugcacuuuagcaaugguga	490	<i>miR-367</i>
<i>miR-368</i>	acauagaggaaauuccacguuu	491	<i>miR-368</i>
<i>miR-369</i>	aaauaauacaugguugaucuuu	492	<i>miR-369</i>
<i>miR-370</i>	gccugcuggggggaaccugg	493	<i>miR-370</i>
<i>miR-371</i>	gugccgccaucuuuugagugu	494	<i>miR-371</i>
<i>miR-372</i>	aaagugcugcgacauuugagcgu	495	<i>miR-372</i>
<i>miR-373*</i>	acucaaaauuggggcgcuucc	496	<i>miR-373</i>
<i>miR-373</i>	gaagugcuucgauuuuggggugu	497	<i>miR-373</i>
<i>miR-374</i>	uuauaauacaaccugauaagug	498	<i>miR-374</i>

La presente invención abarca métodos para diagnosticar si un sujeto tiene un cáncer de colon, que comprenden medir los niveles de un grupo de productos génicos de miR que consiste en miR-24-1, miR-29b-2, miR-20a, miR-10a, miR-32, miR-203, miR-106a, miR-17-5p, miR-30c, miR-223, miR-126\*, miR-128b, miR-21, miR24-2, miR-99b prec, miR-155, miR-213, miR-150, miR-107, miR-191, miR-221 and miR-9-3 en una muestra de ensayo del sujeto y comparar el nivel del grupo de productos génicos de miR en la muestra de ensayo con el nivel de los productos génicos de miR correspondiente en una muestra de control. Como se usa en la presente memoria un "sujeto" puede ser cualquier mamífero que tenga, o se sospeche que tiene, un cáncer sólido. En una realización preferida, el sujeto es un ser humano que tiene, o se sospecha que tiene, un cáncer sólido.

También se desvelan en la presente memoria métodos en los que el al menos un producto génico de miR medido en la muestra de ensayo se selecciona del grupo que consiste en miR-21, miR-17-5p, miR-191, miR-29b-2, miR-223, miR-128b, miR-199a-1, miR-24-1, miR-24-2, miR-146, miR-155, miR-181b-1, miR-20a, miR-107, miR-32, miR-92-2, miR-214, miR-30c, miR-25, miR-221, miR-106a y combinaciones de los mismos. También se desvelan en la presente memoria métodos en los que el producto génico de miR es miR-21, miR-191 o miR-17-5p. También se desvelan en la presente memoria métodos en los que el producto génico de miR no es miR-15a o miR-16-1. También se desvelan en la presente memoria métodos en los que el producto génico de miR no es miR-159-1 o miR-192. También se desvelan en la presente memoria métodos en los que el producto génico de miR no es miR-186, miR-101-1, miR-194, miR-215, miR-106b, miR-25, miR-93, miR-29b, miR-29a, miR-96, miR-182s, miR-182as, miR-183, miR-129-1, let-7a-1, let-7d, let-7f-1, miR-23b, miR-24-1, miR-27b, miR-32, miR-159-1, miR-192, miR-125b-1, let-7a-2, miR-100, miR-196-2, miR-148b, miR-190, miR-21, miR-301, miR-142s, miR-142as, miR-105-1 o miR-175. También se desvelan en la presente memoria métodos en los que el producto génico de miR no es miR-21, miR-301, miR-142as, miR-142s, miR-194, miR-215 o miR-32. También se desvelan en la presente memoria métodos en los que el producto génico de miR no es miR-148, miR-10a, miR-196-1, miR-152, miR-196-2, miR-148b, miR-10b, miR-129-1, miR-153-2, miR-202, miR-139, let-7a, let-7f o let-7d. También se desvelan en la presente memoria métodos en los que el producto génico de miR no es miR-15a, miR-16-1, miR-182, miR-181, miR-30, miR-15a, miR-16-1, miR-15b, miR-16-2, miR-195, miR-34, miR-153, miR-21, miR-217, miR-205, miR-204, miR-211, miR-143, miR-96, miR-103, miR-107, miR-129, miR-9, miR-137, miR-217, miR-186.

Los cánceres sólidos pueden ser cualquier cáncer que surja de órganos y tejidos sólidos. Dichos cánceres se asocian normalmente con la formación y/o presencia de masas tumorales y pueden ser carcinomas, sarcomas y linfomas. Los ejemplos específicos de cánceres sólidos que pueden diagnosticarse por los métodos desvelados en la presente memoria incluyen, pero sin limitación, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer de estómago (gástrico), cáncer pancreático, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, cáncer bronquial, cáncer testicular, cáncer ovárico, cáncer uterino, cáncer peniano, melanoma y otros cánceres de la piel, cáncer de hígado, cáncer esofágico, cánceres de la cavidad oral y faringe (por ejemplo, cáncer de lengua, cáncer de boca), cánceres del sistema digestivo (por ejemplo, cáncer intestinal, cáncer de la vesícula biliar), cánceres de huesos y articulaciones, cánceres del sistema endocrino (por ejemplo, cáncer tiroideo), cáncer de cerebro, cáncer de ojo, cánceres del sistema urinario (por ejemplo, cáncer de riñón, cáncer de la vejiga urinaria), enfermedad de Hodgkin y linfoma no de Hodgkin. Los cánceres sólidos pueden no ser uno o más de cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, cáncer pancreático o cáncer gastrointestinal.

También se desvelan en la presente memoria métodos en los que el cáncer sólido es cáncer de mama o cáncer de pulmón y el al menos un producto génico de miR medido en la muestra de ensayo se selecciona del grupo que consiste en miR-210, miR-213 y una combinación de los mismos.

También se desvelan en la presente memoria métodos en los que el cáncer sólido es cáncer de colon, cáncer de estómago, cáncer de próstata o cáncer de páncreas y el al menos un producto génico de miR medido en la muestra de ensayo es miR-218-2.

También se desvelan en la presente memoria métodos en los que el cáncer sólido es cáncer de mama y el al menos un producto génico de miR medido en la muestra de ensayo se selecciona del grupo que consiste en miR-125b-1, miR-125b-2, miR-145, miR-21 y combinaciones de los mismos. Como alternativa, el cáncer sólido puede ser cáncer

de mama y el al menos un producto génico de miR en la muestra de ensayo puede seleccionarse del grupo que consiste en miR-21, miR-29b-2, miR-146, miR-125b-2, miR-125b-1, miR-10b, miR-145, miR-181a, miR-140, miR-213, miR-29a prec, miR-181b-1, miR-199b, miR-29b-1, miR-130a, miR-155, let-7a-2, miR-205, miR-29c, miR-224, miR-100, miR-31, miR-30c, miR-17-5p, miR-210, miR-122a, miR-16-2 y combinaciones de los mismos. Como alternativa, el cáncer sólido puede ser cáncer de mama y el al menos un producto génico de miR puede no ser miR-15a o miR-16-1. Como alternativa, el cáncer sólido puede ser cáncer de mama y el al menos un producto génico de miR puede no ser miR-145, miR-21, miR-155, miR-10b, miR-125b-1, miR-125b-2, let7a-2, let7a-3, let-7d, miR-122a, miR-191, miR-206, miR-210, let-7i, miR-009-1 (miR131-1), miR-34 (miR-170), miR-102 (miR-29b), miR-123 (miR-126), miR-140-as, miR-125a, miR-194, miR-204, miR-213, let-7f-2, miR-101, miR-128b, miR-136, miR-143, miR-149, miR-191, miR-196-1, miR-196-2, miR-202, miR-103-1, o miR-30c. Como alternativa, el cáncer sólido puede ser cáncer de mama y el producto génico de miR puede no ser miR-21, miR-125b-1, let-7a-2, let-7i, miR-100, let-7g, miR-31, miR-32a-1, miR-33b, miR-34a-2, miR-101-1, miR-135-1, miR-142as, miR-142s, miR-144, miR-301, miR-29c, miR-30c, miR-106a, o miR-29b-1. Como alternativa, el cáncer sólido puede ser cáncer de mama y el producto génico de miR puede no ser miR-159-1 o miR-192. Como alternativa, el cáncer sólido puede ser cáncer de mama y el producto génico de miR puede no ser miR-186, miR-101-1, miR-194, miR-215, miR-106b, miR-25, miR-93, miR-29b, miR-29a, miR-96, miR-182s, miR-182as, miR-183, miR-129-1, let-7a-1, let-7d, let-7f-1, miR-23b, miR-24-1, miR-27b, miR-32, miR-159-1, miR-192, miR-125b-1, let-7a-2, miR-100, miR-196-2, miR-148b, miR-190, miR-21, miR-301, miR-142s, miR-142as, miR-105-1 o miR-175. Como alternativa, el cáncer sólido puede ser cáncer de mama y el producto génico de miR puede no ser miR-21, miR-301, miR-142as, miR-142s, miR-194, miR-215 o miR-32. Como alternativa, el cáncer sólido puede ser cáncer de mama y el producto génico de miR puede no ser miR-148, miR-10a, miR-196-1, miR-152, miR-196-2, miR-148b, miR-10b, miR-129-1, miR-153-2, miR-202, miR-139, let-7a, let-7f o let-7d. Como alternativa, el cáncer sólido puede ser cáncer de mama y el producto génico de miR puede no ser miR-181b, miR-181c, miR-181d, miR-30, miR-15b, miR-16-2, miR-153-1, miR-217, miR-205, miR-204, miR-103, miR-107, miR-129-2, miR-9 o miR-137.

También se desvelan métodos en los que el cáncer sólido es cáncer de colon y el al menos un producto génico de miR en la muestra de ensayo se selecciona del grupo que consiste en miR-24-1, miR-29b-2, miR-20a, miR-10a, miR-32, miR-203, miR-106a, miR-17-5p, miR-30c, miR-223, miR-126\*, miR-128b, miR-21, miR-24-2, miR-99b prec, miR-155, miR-213, miR-150, miR-107, miR-191, miR-221, miR-9-3 y combinaciones de los mismos. Como alternativa, el cáncer sólido puede ser cáncer de colon y el producto génico de miR puede no ser miR 159-1 o miR-192. Como alternativa, el cáncer sólido puede ser cáncer de colon y el producto génico de miR puede no ser miR-186, miR-101-1, miR-194, miR-215, miR-106b, miR-25, miR-93, miR-29b, miR-29a, miR-96, miR-182s, miR-182as, miR-183, miR-129-1, let-7a-1, let-7d, let-7f-1, miR-23b, miR-24-1, miR-27b, miR-32, miR-159-1, miR-192, miR-125b-1, let-7a-2, miR-100, miR-196-2, miR-148b, miR-190, miR-21, miR-301, miR-142s, miR-142as, miR-105-1 o miR-175. Como alternativa, el cáncer sólido puede ser cáncer de colon y el producto génico de miR puede no ser miR-21, miR-301, miR-142as, miR-142s, miR-194, miR-215 o miR-32. Como alternativa, el cáncer sólido puede ser cáncer de colon y el producto génico de miR puede no ser miR-148, miR-10a, miR-196-1, miR-152, miR-196-2, miR-148b, miR-10b, miR-129-1, miR-153-2, miR-202, miR-139, let-7a, let-7f o let-7d. Como alternativa, el cáncer sólido puede ser cáncer de colon y el producto génico de miR puede no ser miR-181b, miR-181c, miR-181d, miR-30, miR-15b, miR-16-2, miR-153-1, miR-217, miR-205, miR-204, miR-103, miR-107, miR-129-2, miR-9 o miR-137.

También se desvelan métodos en los que el cáncer sólido es cáncer de pulmón y el producto génico de miR en la muestra de ensayo se selecciona del grupo que consiste en miR-21, miR-205, miR-200b, miR-9-1, miR-210, miR-148, miR-141, miR-132, miR-215, miR-128b, let-7g, miR-16-2, miR-129-1/2 prec, miR-126\*, miR-142-as, miR-30d, miR-30a-5p, miR-7-2, miR-199a-1, miR-127, miR-34a prec, miR-34a, miR-136, miR-202, miR-196-2; miR-199a-2, let-7a-2, miR-124a-1, miR-149, miR-17-5p, miR-196-1 prec, miR-10a, miR-99b prec, miR-196-1, miR-199b, miR-191, miR-195, miR-155 y combinaciones de los mismos. Como alternativa el cáncer sólido puede ser cáncer de pulmón y el al menos un producto génico de miR puede no ser miR-15a o miR-16-1. Como alternativa, el cáncer sólido puede ser cáncer de pulmón y el al menos un producto génico de miR puede no ser miR-21, miR-191, miR-126\*, miR-210, miR-155, miR-143, miR-205, miR-126, miR-30a-5p, miR-140, miR-214, miR-218-2, miR-145, miR-106a, miR-192, miR-203, miR-150, miR-220, miR-192, miR-224, miR-24-2, miR-212, miR-9, miR-17, miR-124a-1, miR-95, miR-198, miR-216, miR-219-1, miR-197, miR-125a, miR-26a-1, miR-146, miR-199b, let7a-2, miR-27b, miR-32, miR-29b-2, miR-33, miR-181c, miR-101-1, miR-124a-3, miR-125b-1 o let7f-1. Como alternativa, el cáncer sólido puede ser cáncer de pulmón y el al menos un producto génico de miR puede no ser miR-21, miR-182, miR-181, miR-30, miR-15a, miR-143, miR-205, miR-96, miR-103, miR-107, miR-129, miR-137, miR-186, miR-15b, miR-16-2, miR-195, miR-34, miR-153, miR-217, miR-204, miR-211, miR-9, miR-217, let-7a-2 o miR-32. Como alternativa, el cáncer sólido puede ser cáncer de pulmón y el producto génico de miR puede no ser let-7c, let-7g, miR-7-3, miR-210, miR-31, miR-34a-1, miR-a-2, miR-99a, miR-100, miR-125b-2, miR-132, miR-135-1, miR-195, miR-34, miR-123, miR-203. Como alternativa, el cáncer sólido puede ser cáncer de pulmón y el producto génico de miR puede no ser miR 159-1 o miR-192. Como alternativa, el cáncer sólido puede ser cáncer de pulmón y el producto génico de miR puede no ser miR-186, miR-101-1, miR-194, miR-215, miR-106b, miR-25, miR-93, miR-29b, miR-29a, miR-96, miR-182s, miR-182as, miR-183, miR-129-1, let-7a-1, let-7d, let-7f-1, miR-23b, miR-24-1, miR-27b, miR-32, miR-159-1, miR-192, miR-125b-1, let-7a-2, miR-100, miR-196-2, miR-148b, miR-190, miR-21, miR-301, miR-142s, miR-142as, miR-105-1 o miR-175. Como alternativa, el cáncer sólido puede ser cáncer de pulmón y el producto génico de miR puede no ser miR-21, miR-301, miR-142as, miR-142s, miR-194, miR-215 o miR-32. Como alternativa, el cáncer sólido puede ser cáncer de pulmón y el producto génico de miR puede no ser miR-148, miR-10a, miR-196-1, miR-152, miR-196-2,

miR-148b, miR-10b, miR-129-1, miR-153-2, miR-202, miR-139, let-7a, let-7f o let-7d. Como alternativa, el cáncer sólido puede ser cáncer de pulmón y el producto génico de miR puede no ser miR-181b, miR-181c, miR-181d, miR-30, miR-15b, miR-16-2, miR-153-1, miR-217, miR-205, miR-204, miR-103, miR-107, miR-129-2, miR-9 o miR-137.

5 También se desvelan métodos en los que el cáncer sólido es cáncer pancreático y el al menos un producto génico de miR medido en la muestra de ensayo se selecciona del grupo que consiste en miR-103-1, miR-103-2, miR-155, miR-204 y combinaciones de los mismos. Como alternativa, el cáncer sólido es cáncer pancreático y el producto génico de miR en la muestra de ensayo se selecciona del grupo que consiste en miR-103-2, miR-103-1, miR-24-2, miR-107, miR-100, miR-125b-2, miR-125b-1, miR-24-1, miR-191, miR-23a, miR-26a-1, miR-125a, miR-130a, miR-26b, miR-145, miR-221, miR-126\*, miR-16-2, miR-146, miR-214, miR-99b, miR-128b, miR-155, miR-29b-2, miR-29a, miR-25, miR-16-1, miR-99a, miR-224, miR-30d, miR-92-2, miR-199a-1, miR-223, miR-29c, miR-30b, miR-129-1/2, miR-197, miR-17-5p, miR-30c, miR-7-1, miR-93-1, miR-140, miR-30a-5p, miR-132, miR-181b-1, miR-152 prec, miR-23b, miR-20a, miR-222, miR-27a, miR-92-1, miR-21, miR-129-1/2 prec, miR-150, miR-32, miR-106a, miR-29b-1 y combinaciones de los mismos. Como alternativa, el cáncer sólido es cáncer pancreático y el producto génico de miR no puede ser miR-15a o miR-16-1. Como alternativa, el cáncer sólido puede ser cáncer pancreático y el producto génico de miR puede no ser miR-159-1 o miR-192. Como alternativa, el cáncer sólido puede ser cáncer pancreático y el producto génico de miR puede no ser miR-186, miR-101-1, miR-194, miR-215, miR-106b, miR-25, miR-93, miR-29b, miR-29a, miR-96, miR-182s, miR-182as, miR-183, miR-129-1, let-7a-1, let-7d, let-7f-1, miR-23b, miR-24-1, miR-27b, miR-32, miR-159-1, miR-192, miR-125b-1, let-7a-2, miR-100, miR-196-2, miR-148b, miR-190, miR-21, miR-301, miR-142s, miR-142as, miR-105-1 o miR-175. Como alternativa, el cáncer sólido puede ser cáncer pancreático y el producto génico de miR puede no ser miR-21, miR-301, miR-142as, miR-142s, miR-194, miR-215 o miR-32. Como alternativa, el cáncer sólido puede ser cáncer pancreático y el producto génico de miR puede no ser miR-148, miR-10a, miR-196-1, miR-152, miR-196-2, miR-148b, miR-10b, miR-129-1, miR-153-2, miR-202, miR-139, let-7a, let-7f o let-7d. Como alternativa, el cáncer sólido puede ser cáncer pancreático y el producto génico de miR puede no ser miR-181b, miR-181c, miR-181d, miR-30, miR-15b, miR-16-2, miR-153-1, miR-217, miR-205, miR-204, miR-103, miR-107, miR-129-2, miR-9 o miR-137.

30 También se desvelan métodos en los que el cáncer sólido es cáncer de próstata y el producto génico de miR en la muestra de ensayo se selecciona del grupo que consiste en let-7d, miR-128a prec, miR-195, miR-203, let-7a-2 prec, miR-34a, miR-20a, miR-218-2, miR-29a, miR-25, miR-95, miR-197, miR-135-2, miR-187, miR-196-1, miR-148, miR-191, miR-21, let-7i, miR-198, miR-199a-2, miR-30c, miR-17-5p, miR-92-2, miR-146, miR-181b-1 prec, miR-32, miR-206, miR-184 prec, miR-29a prec, miR-29b-2, miR-149, miR-181b-1, miR-196-1 prec, miR-93-1, miR-223, miR-16-1, miR-101-1, miR-124a-1, miR-26a-1, miR-214, miR-27a, miR-24-1, miR-106a, miR-199a-1 y combinaciones de los mismos. Como alternativa, el cáncer sólido puede ser cáncer de próstata y el producto génico de miR puede no ser miR-15a o miR-16-1. Como alternativa, el cáncer sólido puede ser cáncer de próstata y el producto génico de miR puede no ser miR-159-1 o miR-192. Como alternativa, el cáncer sólido puede ser cáncer de próstata y el producto génico de miR puede no ser miR-186, miR-101-1, miR-194, miR-215, miR-106b, miR-25, miR-93, miR-29b, miR-29a, miR-96, miR-182s, miR-182as, miR-183, miR-129-1, let-7a-1, let-7d, let-7f-1, miR-23b, miR-24-1, miR-27b, miR-32, miR-159-1, miR-192, miR-125b-1, let-7a-2, miR-100, miR-196-2, miR-148b, miR-190, miR-21, miR-301, miR-142s, miR-142as, miR-105-1 o miR-175. Como alternativa, el cáncer sólido puede ser cáncer de próstata y el producto génico de miR puede no ser miR-21, miR-301, miR-142as, miR-142s, miR-194, miR-215 o miR-32. Como alternativa, el cáncer sólido puede ser cáncer de próstata y el producto génico de miR puede no ser miR-148, miR-10a, miR-196-1, miR-152, miR-196-2, miR-148b, miR-10b, miR-129-1, miR-153-2, miR-202, miR-139, let-7a, let-7f o let-7d. Como alternativa, el cáncer sólido puede ser cáncer de próstata y el producto génico de miR puede no ser miR-181b, miR-181c, miR-181d, miR-30, miR-15b, miR-16-2, miR-153-1, miR-217, miR-205, miR-204, miR-103, miR-107, miR-129-2, miR-9 o miR-137.

50 También se desvelan métodos en el que el cáncer sólido es cáncer de estómago y el producto génico de miR en la muestra de ensayo se selecciona del grupo que consiste en miR-223, miR-21, miR-218-2, miR-103-2, miR-92-2, miR-25, miR-136, miR-191, miR-221, miR-125b-2, miR-103-1, miR-214, miR-222, miR-212 prec, miR-125b-1, miR-100, miR-107, miR-92-1, miR-96, miR-192, miR-23a, miR-215, miR-7-2, miR-138-2, miR-24-1, miR-99b, miR-33b, miR-24-2. Como alternativa, el que el cáncer sólido puede ser cáncer de estómago y el producto génico de miR puede no ser miR-15a o miR-16-1. Como alternativa, el cáncer sólido puede ser cáncer de estómago y el producto génico de miR puede no ser miR-159-1 o miR-192. Como alternativa, el cáncer sólido puede ser cáncer de estómago y el producto génico de miR puede no ser miR-186, miR-101-1, miR-194, miR-215, miR-106b, miR-25, miR-93, miR-29b, miR-29a, miR-96, miR-182s, miR-182as, miR-183, miR-129-1, let-7a-1, let-7d, let-7f-1, miR-23b, miR-24-1, miR-27b, miR-32, miR-159-1, miR-192, miR-125b-1, miR-192, miR-125b-1, let-7a-2, miR-100, miR-196-2, miR-148b, miR-190, miR-21, miR-301, miR-142s, miR-142as, miR-105-1 o miR-175. Como alternativa, el cáncer sólido puede ser cáncer de estómago y el producto génico de miR puede no ser miR-21, miR-301, miR-142as, miR-142s, miR-194, miR-215, o miR-32. Como alternativa, el cáncer sólido puede ser cáncer de estómago y el producto génico de miR puede no ser miR-148, miR-10a, miR-196-1, miR-152, miR-196-2, miR-148b, miR-10b, miR-129-1, miR-153-2, miR-202, miR-139, let-7a, let-7f o let-7d. Como alternativa, el cáncer sólido puede ser cáncer de estómago y el producto génico de miR puede no ser miR-181b, miR-181c, miR-181d, miR-30, miR-15b, miR-16-2, miR-153-1, miR-217, miR-205, miR-204, miR-103, miR-107, miR-129-2, miR-9 o miR-137.

65 El nivel de al menos un producto génico de miR puede medirse en una muestra biológica (por ejemplo, células,



tejidos) obtenida del sujeto. Por ejemplo, puede retirarse una muestra tisular (por ejemplo, de un tumor) de un sujeto que se sospecha que tiene un cáncer sólido por técnicas de biopsia convencionales. Como alternativa, puede retirarse una muestra sanguínea del sujeto, y pueden aislarse células sanguíneas (por ejemplo, glóbulos blancos) para extracción de ADN por técnicas convencionales. La muestra de sangre o tejido se obtiene preferentemente del sujeto antes del inicio de la radioterapia, quimioterapia u otro tratamiento terapéutico. Puede obtenerse una muestra de tejido o sangre de control correspondiente de tejidos no afectados del sujeto, de un individuo humano normal o población de individuos normales, o de células cultivadas correspondientes a la mayoría de las células en la muestra del sujeto. La muestra de tejido o sangre de control se procesa después junto con la muestra del sujeto, de modo que los niveles de producto génico de miR producido a partir de un gen de miR dado en células de la muestra del sujeto puede compararse con los niveles de producto génico de miR correspondientes de células de la muestra de control. Puede usarse también un patrón de expresión de miR de referencia para la muestra biológica como un control.

Una alteración (por ejemplo, un aumento o reducción) del nivel de un producto génico de miR en la muestra obtenida del sujeto, en relación con el nivel de un producto génico de miR correspondiente en una muestra de control, es indicativa de la presencia de un cáncer sólido en el sujeto. El nivel del al menos un producto génico de miR en la muestra de ensayo puede ser mayor que el nivel del producto génico de miR correspondiente en la muestra de control (es decir, la expresión del producto génico de miR está "regulada positivamente"). Como se usa en la presente memoria, la expresión de un producto génico de miR está "regulada positivamente" cuando la cantidad de producto génico de miR en una muestra celular o tisular de un sujeto es mayor que la cantidad del mismo producto génico en una muestra celular o tisular de control. El nivel del al menos un producto génico de miR en la muestra de ensayo puede ser menor que el nivel del producto génico de miR correspondiente en la muestra de control (es decir, la expresión del producto génico de miR está "regulada negativamente"). Como se usa en la presente memoria, la expresión de un gen de miR está "regulada negativamente" cuando la cantidad de producto génico de miR producida de ese gen en una muestra celular o tisular de un sujeto es menor que la cantidad producida del mismo gen en una muestra celular o tisular de control. La expresión génica de miR relativa en las muestras de control y normales puede determinarse con respecto a uno o más patrones de expresión de ARN. Los patrones pueden comprender, por ejemplo, un nivel de expresión génica de miR cero, el nivel de expresión génica de miR en una línea celular convencional, el nivel de expresión génica de miR en tejidos no afectados del sujeto, o el nivel medio de expresión génica de miR previamente obtenido para una población de controles humanos normales.

El nivel de un producto génico de miR en una muestra puede medirse usando cualquier técnica que sea adecuada para detectar los niveles de expresión de ARN en una muestra biológica. Se conocen bien por los expertos en la materia técnicas adecuadas (por ejemplo, análisis de transferencia de Northern, RT-PCR, hibridación *in situ*) para determinar los niveles de expresión de ARN en una muestra biológica (por ejemplo, células, tejidos). El nivel de al menos un producto génico de miR puede detectarse usando análisis de transferencia de Northern. Por ejemplo, puede purificarse ARN celular total de células por homogeneización en presencia de tampón de extracción de ácidos nucleicos, seguido de centrifugación. Los ácidos nucleicos se precipitan, y el ADN se retira por tratamiento con DNasa y precipitación. Las moléculas de ARN se separan después por electroforesis en gel en geles de agarosa de acuerdo con técnicas convencionales, y se transfieren a filtros de nitrocelulosa. Después se inmoviliza el ARN en los filtros por calentamiento. Se consigue detección y cuantificación de ARN específico usando sondas de ADN o ARN marcadas de forma apropiada complementarias del ARN en cuestión. Véase, por ejemplo, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, J. Sambrook *et al.*, eds., 2ª edición, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989, Capítulo 7.

Pueden producirse sondas adecuadas para hibridación de transferencia de Northern de un producto génico de miR dado a partir de las secuencias de ácido nucleico proporcionadas en la Tabla 1a y Tabla 1b e incluyen, pero sin limitación, sondas que tienen complementariedad de al menos aproximadamente 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 98 %, 99 % o completa con un producto génico de miR de interés. Se describen métodos para preparación de sondas de ADN y ARN marcadas, y las condiciones para hibridación de las mismas con secuencias de nucleótidos diana en *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, J. Sambrook *et al.*, eds., 2ª edición, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989, Capítulos 10 y 11.

Por ejemplo, la sonda de ácido nucleico puede marcarse con, por ejemplo, un radionúclido, tal como  $^3\text{H}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{33}\text{P}$ ,  $^{14}\text{C}$  o  $^{35}\text{S}$ ; un metal pesado; un ligando capaz de actuar como un miembro de par de unión específico para un ligando marcado (por ejemplo, biotina, avidina o un anticuerpo); una molécula fluorescente; una molécula quimioluminiscente; una enzima o similares.

Las sondas pueden marcarse a alta actividad específica por el método de traslación de muesca de Rigby *et al.* (1977), *J. Mol. Biol.* 113: 237-251 o por el método de cebadores aleatorios de Fienberg *et al.* (1983), *Anal. Biochem.* 132: 6-13. Este último es el método elegido para sintetizar sondas marcadas con  $^{32}\text{P}$  de alta actividad específica a partir de ADN monocatenario o de moldes de ARN. Por ejemplo, reemplazando nucleótidos preexistentes con nucleótidos altamente radiactivos de acuerdo con el método de traslación de muescas, es posible preparar sondas de ácido nucleico marcadas con  $^{32}\text{P}$  con una actividad específica bastante mayor de  $10^8$  cpm/microgramo. Después puede realizarse detección autorradiográfica de la hibridación exponiendo los filtros hibridados a película fotográfica. La exploración densitométrica de las películas fotográficas expuestas a los filtros hibridados proporciona una medición precisa de los niveles de transcrito génico de miR. Usando otro enfoque, los niveles de transcrito génico de

miR pueden cuantificarse por sistemas de formación de imágenes computarizada, tales como el Phosphorimager Molecular Dynamics 400-B 2D disponible de Amersham Biosciences, Piscataway, NJ.

5 Cuando el marcaje con radionúclidos de sondas de ADN o ARN no es práctico, puede usarse el método de cebadores aleatorios para incorporar un análogo, por ejemplo, el análogo de dTTP 5-(N-(N-biotinil-épsilon-aminocaproil)-3-aminoalil)desoxiuridina trifosfato, en la molécula sonda. El oligonucleótido sonda biotinilado puede detectarse por reacción con proteínas de unión a biotina, tales como avidina, estreptavidina y anticuerpos (por ejemplo, anticuerpos antibiotina) acoplados a colorantes fluorescentes o enzimas que producen reacciones de color.

10 Además de Northern y otras técnicas de hibridación de ARN, la determinación de los niveles de transcritos de ARN puede conseguirse usando la técnica de hibridación *in situ*. Esta técnica requiere menos células que la técnica de transferencia de Northern, e implica depositar células completas en un cubreobjetos de microscopio y explorar el contenido de ácido nucleico de la célula con una solución que contenga sondas de ácido nucleico radiactivas o marcadas de otro modo (por ejemplo, ADNc o ARN). Esta técnica es particularmente adecuada para analizar  
15 muestras de biopsia tisular de sujetos. La práctica de la técnica de hibridación *in situ* se describe en más detalle en la Patente de Estados Unidos N° 5.427.916. Pueden producirse sondas adecuadas para hibridación *in situ* de un producto génico de miR dado a partir de las secuencias de ácido nucleico proporcionadas en la Tabla 1a y Tabla 1b, e incluyen, pero sin limitación, sondas que tienen complementariedad de al menos aproximadamente 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 98 %, 99 % o completa con un producto génico de miR de interés, como se ha descrito  
20 anteriormente.

El número relativo de transcritos génicos de miR en células también puede determinarse por transcripción inversa de transcritos génicos de miR, seguido de amplificación de los transcritos de transcripción inversa por reacción en  
25 cadena de la polimerasa (RT-PCR). Los niveles de los transcritos génicos de miR pueden cuantificarse en comparación con un patrón interno, por ejemplo, el nivel de ARNm de un gen "constitutivo" presente en la misma muestra. Un gen "constitutivo" adecuado para su uso como un patrón interno incluye, por ejemplo, miosina y gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa (G3PDH). Se conocen bien por los expertos en la materia métodos para realizar RT-PCR cuantitativa y semicuantitativa, y variaciones de la misma.

30 En algunos casos, puede ser deseable determinar simultáneamente el nivel de expresión de una pluralidad de productos génicos de miR diferentes en una muestra. En otros casos, puede ser deseable determinar el nivel de expresión de los transcritos de todos los genes de miR conocidos correlacionados con cáncer. La evaluación de los niveles de expresión específicos de cáncer para cientos de genes o productos génicos de miR consume tiempo y requiere una gran cantidad de ARN total (por ejemplo, al menos 20 µg para cada transferencia de Northern) y  
35 técnicas autorradiográficas que requieren isótopos radiactivos.

Para superar estas limitaciones, puede construirse una oligobiblioteca, en formato de microplaca (es decir, una microserie), que contenga un conjunto de sondas oligonucleotídicas (por ejemplo, oligodesoxinucleótidos) que son específicas para un conjunto de genes de miR. Usando dicha microserie, puede determinarse el nivel de expresión  
40 de múltiples microARN en una muestra biológica por transcripción inversa de los ARN para generar un conjunto de oligodesoxinucleótidos diana, e hibridarlos para explorar los oligonucleótidos de la microserie para generar un perfil de hibridación, o expresión. El perfil de hibridación de la muestra de ensayo puede después compararse con el de una muestra de control para determinar qué microARN tienen un nivel de expresión alterado en células de cáncer sólido. Como se usa en la presente memoria, "oligonucleótido sonda" u "oligodesoxinucleótido sonda" se refiere a un  
45 oligonucleótido que es capaz de hibridar con un oligonucleótido diana. "Oligonucleótido diana" u "oligodesoxinucleótido diana" se refiere a una molécula para detectar (por ejemplo, mediante hibridación). Por "oligonucleótido sonda específico de miR" u "oligonucleótido sonda específico para un miR" se entiende un oligonucleótido sonda que tiene una secuencia seleccionada para hibridar con un producto génico de miR específico, o con un transcrito inverso del producto génico de miR específico.  
50

Un "perfil de expresión" o "perfil de hibridación" de una muestra particular es esencialmente una identificación del estado de la muestra; aunque dos estados pueden tener cualquier gen particular expresado de forma similar, la evaluación de varios genes permite simultáneamente la generación de un perfil de expresión génica que es único para el estado de la célula. Es decir, el tejido normal puede distinguirse del tejido canceroso (por ejemplo, tumoral), y dentro del tejido canceroso, pueden determinarse diferentes estados de pronóstico (por ejemplo, buenas o malas perspectivas de supervivencia a largo plazo). Comparando los perfiles de expresión de tejido de cáncer sólido en diferentes estados, se obtiene información con respecto a qué genes son importantes (incluyendo regulación tanto positiva como negativa de los genes) en cada uno de estos estados. La identificación de secuencias que se expresan diferencialmente en tejido de cáncer sólido, así como la expresión diferencial que da como resultado  
55 diferentes resultados de pronóstico, permiten el uso de esta información de varias maneras. Por ejemplo, puede evaluarse un régimen de tratamiento particular (por ejemplo, para determinar si un fármaco quimioterapéutico actúa para mejorar el pronóstico a largo plazo en un paciente particular). De forma similar, el diagnóstico puede realizarse o confirmarse comparando muestras de pacientes con perfiles de expresión conocidos. Además, estos perfiles de expresión génica (o genes individuales) permiten la exploración de candidatos farmacológicos que suprimen el perfil  
60 de expresión de cáncer sólido o convierten un perfil de pronóstico malo en un perfil de pronóstico mejor.  
65

En consecuencia, la invención proporciona métodos para diagnosticar si un sujeto tiene un cáncer de colon, que comprenden transcribir de forma inversa ARN de una muestra de ensayo obtenida del sujeto para proporcionar un conjunto de oligodesoxinucleótidos diana miR-29b-2, hibridar el oligodesoxinucleótidos diana con una microserie que comprende oligonucleótidos sonda específicos de miARN para proporcionar un perfil de hibridación para la muestra de ensayo, y comparar el perfil de hibridación de la muestra de ensayo con un perfil de hibridación generado a partir de una muestra de control o patrón de referencia, en el que una alteración de la señal del grupo de productos génicos de miR es indicativa de que el sujeto tiene un cáncer de colon. También se desvelan microseries que comprenden oligonucleótidos sonda específicos de miARN para una parte sustancial de todos los miARN humanos conocidos. La microserie puede comprender oligonucleótidos sonda específicos de miARN para uno o más miARN seleccionados del grupo que consiste en miR-21, miR-17-5p, miR-191, miR-29b-2, miR-223, miR-128b, miR-199a-1, miR-24-1, miR-24-2, miR-146, miR-155, miR-181b-1, miR-20a, miR-107, miR-32, miR-92-2, miR-214, miR-30c, miR-25, miR-221, miR-106a y combinaciones de los mismos.

La microserie puede prepararse a partir de sondas oligonucleotídicas específicas de genes generadas de secuencias de miARN conocidas. La serie puede contener dos sondas oligonucleotídicas diferentes para cada miARN, una que contiene la secuencia activa, madura y la otra que es específica para el precursor del miARN. La serie también puede contener controles, tales como una o más secuencias de ratón que difieren de ortólogos humanos en solamente algunas bases, que pueden actuar como controles para las condiciones de rigurosidad de hibridación. También pueden imprimirse ARNt u otros ARN (por ejemplo, ARNr, ARNm) de ambas especies en la microplaca, proporcionando un control positivo interno, relativamente estable, para hibridación específica. También pueden incluirse en la microplaca uno o más controles apropiados para hibridación no específica. Para este fin, las secuencias se seleccionan basándose en la ausencia de cualquier homología con cualquier miARN conocido.

La microserie puede fabricarse usando técnicas conocidas en este campo. Por ejemplo, los oligonucleótidos sonda de una longitud apropiada, por ejemplo, 40 nucleótidos, se modifican con amina 5' en la posición C6 y se imprimen usando sistemas de microseries disponibles en el mercado, por ejemplo, el Microarrayer GeneMachine OmniGrid™ 100 y portaobjetos activados Amersham CodeLink™. El oligómero de ADNc marcado correspondiente a los ARN diana se prepara por transcripción inversa del ARN diana con cebador marcado. Después de la síntesis de primera cadena, los híbridos de ARN/ADN se desnaturalizan para degradar los moldes de ARN. Los ADNc diana marcados preparados de este modo se hibridan después con la microplaca de microserie en condiciones de hibridación, por ejemplo, SSPE 6X/formamida 30 % a 25 °C durante 18 horas, seguido de lavado en TNT 0,75X (Tris HCl/NaCl/Tween 20) a 37 °C durante 40 minutos. En las posiciones de la serie en las que el ADN sonda inmovilizado reconoce un ADNc diana complementario en la muestra, se produce hibridación. El ADNc diana marcado marca la posición exacta en la serie donde se produce unión, permitiendo la detección y cuantificación automática. El resultado consiste en una lista de acontecimientos de hibridación, que indican la abundancia relativa de secuencias de ADNc específicas, y por lo tanto la abundancia relativa de los miR complementarios correspondientes, en la muestra del paciente. El oligómero de ADNc marcado puede ser un ADNc marcado con biotina, preparado a partir de un cebador marcado con biotina. La microserie se procesa después por dirección directa de los transcritos que contienen biotina usando, por ejemplo, conjugado de estreptavidina-Alexa 647, y se explora utilizando métodos de exploración convencionales. Las intensidades de la imagen de cada punto en la serie son proporcionales a la abundancia del miR correspondiente en la muestra del paciente.

El uso de la serie tiene varias ventajas para la detección de expresión de miARN. En primer lugar, la expresión global de varios cientos de genes puede identificarse en la misma muestra en un punto temporal. En segundo lugar, mediante el diseño cuidadoso de las sondas oligonucleotídicas, puede identificarse la expresión de moléculas tanto maduras como precursoras. En tercer lugar, en comparación con análisis de transferencia de Northern, la microplaca requiere una cantidad pequeña de ARN, y proporciona resultados reproducibles usando 2,5 µg de ARN total. El número relativamente limitado de miARN (algunos cientos por especie) permite la construcción de una microserie común para varias especies, con sondas oligonucleotídicas distintas para cada una. Dicha herramienta permitiría el análisis de expresión entre especies para cada miR conocido en diversas condiciones.

Además del uso para los ensayos de nivel de expresión cuantitativa de miR específicos, una microplaca que contiene oligonucleótidos sonda específicos de miARN correspondientes a una parte sustancial del miRNoma, preferentemente el miRNoma completo, puede emplearse para llevar a cabo la determinación de perfiles de expresión génica de miR, para análisis de patrones de expresión de miR. Las identificaciones de miR distintas pueden asociarse con marcadores de enfermedad establecidos, o directamente con una patología.

De acuerdo con los métodos de realizaciones de perfiles de expresión descritos en la presente memoria, el ARN total de una muestra de un sujeto que se sospecha que tiene un cáncer (por ejemplo, un cáncer sólido) se transcribe de forma inversa cuantitativamente para proporcionar un conjunto de oligodesoxinucleótidos diana marcados complementarios del ARN en la muestra. Los oligodesoxinucleótidos diana se hibridan después con una microserie que comprende oligonucleótidos sonda específicos de miARN para proporcionar un perfil de hibridación para la muestra. El resultado es un perfil de hibridación para la muestra que representa el patrón de expresión de miARN en la muestra. El perfil de hibridación comprende la señal de la unión de los oligodesoxinucleótidos diana de la muestra con los oligonucleótidos sonda específicos de miARN en la microserie. El perfil puede registrarse como la presencia o ausencia de unión (señal frente a señal cero). Más preferentemente, el perfil registrado incluye la intensidad de la

señal de cada hibridación. El perfil se compara con el perfil de hibridación generado de una muestra de control normal, es decir, no cancerosa. Una alteración en la señal es indicativa de la presencia de, o propensión a desarrollar, cáncer en el sujeto.

- 5 Otras técnicas para medir la expresión génica de miR también están dentro de la experiencia de este campo, e incluyen diversas técnicas para medir las tasas de transcripción y degradación de ARN.

La presente divulgación también proporciona métodos para determinar el pronóstico de un sujeto con un cáncer sólido, que comprenden medir el nivel de al menos un producto génico de miR que está asociado con un pronóstico particular en un cáncer sólido (por ejemplo, un pronóstico bueno o positivo, un pronóstico malo o adverso), en una muestra de ensayo del sujeto. De acuerdo con estos métodos, una alteración del nivel de un producto génico de miR que está asociado con un pronóstico particular en la muestra de ensayo, en comparación con el nivel de un producto génico de miR correspondiente en una muestra de control, es indicativa de que el sujeto tiene un cáncer sólido con un pronóstico particular. El producto génico de miR puede asociarse con un pronóstico adverso (es decir, negativo).  
 10 Los ejemplos de un pronóstico adverso incluyen, pero sin limitación, baja tasa de supervivencia y rápida progresión de enfermedad. El nivel del al menos un producto génico de miR puede medirse por ARN de transcripción inversa a partir de una muestra de ensayo obtenida del sujeto para proporcionar un conjunto de oligodesoxinucleótidos diana, hibridando los oligodesoxinucleótidos diana con una microserie que comprende oligonucleótidos sonda específicos de miARN para proporcionar un perfil de hibridación para la muestra de ensayo, y comparando el perfil de  
 15 hibridación de la muestra de ensayo con un perfil de hibridación generado a partir de una muestra de control.

Sin desear quedar ligado a ninguna teoría, se cree que las alteraciones en el nivel de uno o más productos génicos de miR en células pueden dar como resultado la desregulación de una o más dianas pretendidas para estos miR, lo que puede conducir a la formación de cánceres sólidos. Por lo tanto, la alteración del nivel del producto génico de  
 20 miR (por ejemplo, reduciendo el nivel de un producto génico de miR que está regulado positivamente en células de cáncer sólido, aumentando el nivel de un producto génico de miR que está regulado negativamente en células de cáncer sólido) puede tratar exitosamente el cáncer sólido.

En consecuencia, la presente divulgación abarca métodos para inhibir la tumorigénesis en un sujeto que tiene, o se sospecha que tiene, un cáncer sólido en el que al menos un producto génico de miR está desregulado (por ejemplo, regulado positivamente, regulado negativamente) en las células cancerosas del sujeto. Cuando el al menos un producto génico de miR aislado está regulado negativamente en las células cancerosas (por ejemplo, miR-145, miR-155, miR-218-2), el método comprende administrar una cantidad eficaz del al menos un producto génico de miR aislado o una variante aislada o fragmento biológicamente activo de los mismos, de modo que se inhiba la proliferación de células cancerosas en el sujeto. El producto génico de miR aislado que se administra puede no ser miR-15a o miR-16-1. Como alternativa, el producto génico de miR puede no ser miR-159-1 o miR-192. Como alternativa, el producto génico de miR puede no ser miR-186, miR-101-1, miR-194, miR-215, miR-106b, miR-25, miR-93, miR-29b, miR-29a, miR-96, miR-182s, miR-182as, miR-183, miR-129-1, let-7a-1, let-7d, let-7f-1, miR-23b, miR-24-1, miR-27b, miR-32, miR-159-1, miR-192, miR-125b-1, let-7a-2, miR-100, miR-196-2, miR-148b, miR-190, miR-21, miR-301, miR-142s, miR-142as, miR-105-1 o miR-175. Como alternativa, el producto génico de miR puede no ser miR-21, miR-301, miR-142as, miR-142s, miR-194, miR-215 o miR-32. Como alternativa, el producto génico de miR puede no ser miR-148, miR-10a, miR-196-1, miR-152, miR-196-2, miR-148b, miR-10b, miR-129-1, miR-153-2, miR-202, miR-139, let-7a, let-7f o let-7d. Como alternativa, el producto génico de miR puede no ser miR-30, miR-15b, miR-16-2, miR-217, miR-205, miR-204, miR-103, miR-107, miR-9 y miR-137. Como alternativa, el producto  
 30 génico de miR puede no ser miR-145, miR-21, miR-155, miR-10b, miR-125b-1, miR-125b-2, let-7a-2, let-7a-3, let-7d, miR-122a, miR-191, miR-206, miR-210, let-7i, miR-009-1 (miR131-1), miR-34 (miR-170), miR-102 (miR-29b), miR-123 (miR-126), miR-140-as, miR-125a, miR-194, miR-204, miR-213, let-7f-2, miR-101, miR-128b, miR-136, miR-143, miR-149, miR-191, miR-196-1, miR-196-2, miR-202, miR-103-1 o miR-30c. Como alternativa, el producto génico de  
 35 miR puede no ser miR-21, miR-125b-1, let-7a-2, let-7i, miR-100, let-7g, miR-31, miR-32a-1, miR-33b, miR-34a-2, miR-101-1, miR-135-1, miR-142as, miR-142s, miR-144, miR-301, miR-29c, miR-30c, miR-106a o miR-29b-1.

Por ejemplo, cuando un producto génico de miR está regulado negativamente en una célula cancerosa en un sujeto, la administración de una cantidad eficaz de un producto génico de miR aislado al sujeto puede inhibir la proliferación de la célula cancerosa. El producto génico de miR aislado que se administra al sujeto puede ser idéntico al producto  
 40 génico de miR natural endógeno (por ejemplo, un producto génico de miR mostrado en la Tabla 1a o Tabla 1b) que está regulado negativamente en la célula cancerosa o puede ser una variante o fragmento biológicamente activo del mismo. Como se define en la presente memoria una "variante" de un producto génico de miR se refiere a un miARN que tiene menos de 100 % de identidad con un producto génico de miR natural correspondiente y posee una o más actividades biológicas del producto génico de miR natural correspondiente. Los ejemplos de dichas actividades biológicas incluyen, pero sin limitación, inhibición de la expresión de la molécula de ARN diana (por ejemplo, inhibiendo la traducción de una molécula de ARN diana, modulando la estabilidad de una molécula de ARN diana, inhibiendo el procesamiento de una molécula de ARN diana) e inhibición de un proceso celular asociado con cáncer sólido (por ejemplo, diferenciación celular, crecimiento celular, muerte celular). Estas variantes incluyen variantes de especie y variantes que son la consecuencia de una o más mutaciones (por ejemplo, una sustitución, una delección,  
 45 una inserción) en un gen de miR. La variante puede ser al menos aproximadamente 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 98 % o 99 % idéntica a un producto génico de miR natural correspondiente.

Como se define en la presente memoria, un “fragmento biológicamente activo” de un producto génico de miR se refiere a un fragmento de ARN de un producto génico de miR que posee una o más actividades biológicas de un producto génico de miR natural correspondiente. Como se ha descrito anteriormente, los ejemplos de dichas actividades biológicas incluyen, pero sin limitación, inhibición de la expresión de una molécula de ARN diana e inhibición de un proceso celular asociado con cáncer sólido. El fragmento biológicamente activo puede ser de al menos aproximadamente 5, 7, 10, 12, 15 o 17 nucleótidos de longitud. Un producto génico de miR aislado puede administrarse a un sujeto en combinación con uno o más tratamientos antineoplásicos adicionales. Los tratamientos antineoplásicos adecuados incluyen, pero sin limitación, quimioterapia, radioterapia y combinaciones de las mismas (por ejemplo, quimiorradiación).

Cuando el al menos un producto génico de miR aislado está regulado positivamente en las células cancerosas, el método comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de al menos un compuesto para inhibir la expresión del al menos un producto génico de miR, denominado en la presente memoria compuesto de inhibición de la expresión génica de miR, de modo que se inhiba la proliferación de células de cáncer sólido. El al menos un compuesto de inhibición de la expresión de miR es específico para un producto génico de miR seleccionado del grupo que consiste en miR-21, miR-17-5p, miR-191, miR-29b-2, miR-223, miR-128b, miR-199a-1, miR-24-1, miR-24-2, miR-146, miR-155, miR-181b-1, miR-20a, miR-107, miR-32, miR-92-2, miR-214, miR-30c, miR-25, miR-221, miR-106a y combinaciones de los mismos. Un compuesto de inhibición de la expresión génica de miR puede administrarse a un sujeto en combinación con uno o más tratamientos antineoplásicos adicionales. Los tratamientos antineoplásicos adecuados incluyen, pero sin limitación, quimioterapia, radioterapia y combinaciones de los mismos (por ejemplo, quimiorradiación).

Los términos “tratar”, “tratando” y “tratamiento”, como se usan en la presente memoria, se refieren a aliviar síntomas asociados con una enfermedad o afección, por ejemplo, un cáncer sólido, incluyendo prevenir o retardar la aparición de los síntomas de la enfermedad, y/o reducir la gravedad o frecuencia de los síntomas de la enfermedad o afección. Se define que los términos “sujeto”, “paciente” e “individuo” en la presente memoria incluyen animales, tales como mamíferos, incluyendo, pero sin limitación, primates, vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, cobayas, ratas, ratones u otras especies bovinas, ovinas, equinas, caninas, felinas, roedoras o murinas. Preferentemente el animal es un ser humano.

Como se usa en la presente memoria, una “cantidad eficaz” de un producto génico de miR aislado es una cantidad suficiente para inhibir la proliferación de una célula cancerosa en un sujeto que padece cáncer sólido. Un experto en la materia puede determinar fácilmente una cantidad eficaz de un producto génico de miR para administrar a un sujeto dado, teniendo en cuenta factores tales como la talla y peso del sujeto; el alcance de la penetración de la enfermedad; la edad, salud y sexo del sujeto; la vía de administración; y si la administración es regional o sistémica.

Por ejemplo, una cantidad eficaz de un producto génico de miR aislado puede basarse en el peso aproximado de una masa tumoral para tratar. El peso aproximado de una masa tumoral puede determinarse calculando el volumen aproximado de la masa, en la que un centímetro cúbico de volumen es aproximadamente equivalente a un gramo. Una cantidad eficaz del producto génico de miR aislado basándose en el peso de una masa tumoral puede estar en el intervalo de aproximadamente 10-500 microgramos/gramo de masa tumoral. La masa tumoral puede ser de al menos aproximadamente 10 microgramos/gramo de masa tumoral, al menos aproximadamente 60 microgramos/gramo de masa tumoral o al menos aproximadamente 100 microgramos/gramo de masa tumoral.

Una cantidad eficaz de un producto génico de miR aislado también puede basarse en el peso corporal aproximado o estimado de un sujeto para tratar. Preferentemente, dichas cantidades eficaces se administran por vía parenteral o por vía entérica, como se describe en la presente memoria. Por ejemplo, una cantidad eficaz del producto génico de miR aislado que se administra a un sujeto puede variar de aproximadamente 53.000 microgramos/kilogramo de peso corporal, de aproximadamente 700-1000 microgramos/kg de peso corporal o más de aproximadamente 1000 microgramos/kg de peso corporal.

Un experto en la materia también puede determinar fácilmente un régimen de dosificación apropiado para la administración de un producto génico de miR aislado a un sujeto dado. Por ejemplo, puede administrarse un producto génico de miR al sujeto una vez (por ejemplo, como una única inyección o deposición). Como alternativa, puede administrarse un producto génico de miR una vez o dos veces al día a un sujeto durante un periodo de aproximadamente tres a aproximadamente veintiocho días, más particularmente de aproximadamente siete a aproximadamente diez días. En un régimen de dosificación particular, se administra un producto génico de miR una vez al día durante siete días. Cuando un régimen de dosificación comprende múltiples administraciones, se entiende que la cantidad eficaz del producto génico de miR administrado al sujeto puede comprender la cantidad total de producto génico administrado durante el régimen de dosificación completo.

Como se usa en la presente memoria, un producto génico de miR “aislado” es uno que se sintetiza, o se altera o retira del estado natural mediante intervención humana. Por ejemplo, un producto génico de miR sintético, o un producto génico de miR parcial o completamente separado de los materiales coexistentes de su estado natural, se considera que está “aislado”. Un producto génico de miR aislado puede existir en forma sustancialmente purificada, o puede existir en una célula en la que se ha suministrado el producto génico de miR. Por lo tanto, un producto

génico de miR que se suministra deliberadamente a, o se expresa en, una célula se considera un producto génico de miR “aislado”. También se considera que un producto génico de miR producido dentro de una célula a partir de una molécula precursora de miR es una molécula “aislada”. Los productos génicos de miR aislados descritos en la presente memoria pueden usarse para la fabricación de un medicamento para tratar un cáncer sólido en un sujeto (por ejemplo, un ser humano).

Pueden obtenerse productos génicos de miR aislados usando varias técnicas convencionales. Por ejemplo, los productos génicos de miR pueden sintetizarse químicamente o producirse recombinantemente usando métodos conocidos en este campo. Los productos génicos de miR pueden sintetizarse químicamente usando fosforamiditas ribonucleosídicas protegidas apropiadamente y un sintetizador de ADN/ARN convencional. Los proveedores comerciales de moléculas de ARN sintéticas o reactivos de síntesis incluyen, por ejemplo, Proligo (Hamburgo, Alemania), Dharmacon Research (Lafayette, CO, Estados Unidos), Pierce Chemical (parte de Perbio Science, Rockford, IL, Estados Unidos), Glen Research (Sterling, VA, Estados Unidos), ChemGenes (Ashland, MA, Estados Unidos) y Cruachem (Glasgow, Reino Unido).

Como alternativa, los productos génicos de miR pueden expresarse a partir de plásmidos de ADN circulares o lineales recombinantes usando cualquier promotor adecuado. Los promotores adecuados para expresar ARN a partir de un plásmido incluyen, por ejemplo, las secuencias promotoras de pol III de ARN U6 o H1, o los promotores de citomegalovirus. La selección de otros promotores adecuados está dentro de la experiencia de la técnica. Los plásmidos recombinantes también pueden comprender promotores inducibles o regulables para expresión de los productos génicos de miR en células cancerosas.

Los productos génicos de miR que se expresan a partir de plásmidos recombinantes pueden aislarse de sistemas de expresión de células cultivadas por técnicas convencionales. Los productos génicos de miR que se expresan a partir de plásmidos recombinantes también pueden suministrarse a, y expresarse directamente en, las células cancerosas. El uso de plásmidos recombinantes para suministrar los productos génicos de miR a células cancerosas se analiza en más detalle posteriormente.

Los productos génicos de miR pueden expresarse a partir de un plásmido recombinante separado, o pueden expresarse a partir del mismo plásmido recombinante. Los productos génicos de miR pueden expresarse como moléculas precursoras de ARN a partir de un único plásmido, y las moléculas precursoras se procesan en el producto génico de miR funcional por un sistema de procesamiento adecuado, incluyendo, pero sin limitación, sistemas de procesamiento existentes dentro de una célula cancerosa. Otros sistemas de procesamiento adecuados incluyen, por ejemplo, el sistema de lisado celular de *Drosophila in vitro* (por ejemplo, como se describe en la Solicitud de Patente Publicada en Estados Unidos N 2002/0086356 de Tuschl *et al.*) y el sistema de RNAsa III de *E. coli* (por ejemplo, como se describe en la Solicitud de Patente Publicada de Estados Unidos N° 2004/0014113 de Yang *et al.*).

La selección de plásmidos adecuados para expresar los productos génicos de miR, métodos para insertar secuencias de ácido nucleico en el plásmido para expresar los productos génicos, y métodos para suministrar el plásmido recombinante a las células de interés están dentro de la experiencia de la técnica. Véase, por ejemplo, Zeng *et al.* (2002), *Molecular Cell* 9: 1327-1333; Tuschl (2002), *Nat. Biotechnol.* 20: 446-448; Brummelkamp *et al.* (2002), *Science* 296: 550-553; Miyagishi *et al.* (2002), *Nat. Biotechnol.* 20: 497-500; Paddison *et al.* (2002), *Genes Dev.* 16: 948-958; Lee *et al.* (2002), *Nat. Biotechnol.* 20: 500-505; y Paul *et al.* (2002), *Nat. Biotechnol.* 20: 505-508.

Un plásmido que expresa los productos génicos de miR puede comprender una secuencia que codifica un ARN precursor de miR bajo el control del promotor intermedio-temprano de CMV. Como se usa en la presente memoria, “bajo el control” de un promotor significa que las secuencias de ácido nucleico que codifican el producto génico de miR se localizan 3' del promotor, de modo que el promotor puede iniciar la transcripción de las secuencias codificantes del producto génico de miR.

Los productos génicos de miR también pueden expresarse a partir de vectores virales recombinantes. Se contempla que los productos génicos de miR pueden expresarse a partir de dos vectores virales recombinantes separados, o del mismo vector viral. El ARN expresado a partir de dos vectores virales recombinantes puede aislarse de sistemas de expresión de células cultivadas por técnicas convencionales, o puede expresarse directamente en células cancerosas. El uso de vectores virales recombinantes para suministrar los productos génicos de miR a células cancerosas se analiza en más detalle posteriormente.

Los vectores virales recombinantes comprenden secuencias que codifican los productos génicos de miR y cualquier promotor adecuado para expresar las secuencias de ARN. Los promotores adecuados incluyen, pero sin limitación, las secuencias promotoras de pol III de ARN U6 o H1, o los promotores de citomegalovirus. La selección de otros promotores adecuados está dentro de la experiencia de la técnica. Los vectores virales recombinantes también pueden comprender promotores inducibles o regulables para la expresión de los productos génicos de miR en una célula cancerosa.

Puede usarse cualquier vector viral capaz de aceptar las secuencias codificantes para los productos génicos de miR; por ejemplo, vectores derivados de adenovirus (AV); virus adenoasociados (AAV); retrovirus (por ejemplo, lentivirus

(LV), Rhabdovirus, virus de leucemia murina); virus del herpes y similares. El tropismo de los vectores virales pueden modificarse por seudotipación de los vectores con proteínas de envoltura u otros antígenos superficiales de otros virus, o sustituyendo diferentes proteínas de cápsida viral, según sea apropiado.

5 Por ejemplo, los vectores lentivirales pueden seudotiparse con proteínas de superficie de virus de estomatitis vesicular (VSV), rabia, Ébola, Mokola y similares. Pueden realizarse vectores de AAV para dirigirse a células diferentes modificando por ingeniería genética los vectores para expresar diferentes serotipos de proteínas de la cápsida. Por ejemplo, un vector de AAV que expresa una cápsida de serotipo 2 en un genoma de serotipo 2 se denomina AAV 2/2. Este gen de cápsida de serotipo 2 en el vector de AAV 2/2 puede reemplazarse por un gen de  
10 cápsida de serotipo 5 para producir un vector de AAV 2/5. Las técnicas para construir vectores de AAV que expresan diferentes serotipos de proteínas de la cápsida están dentro de la experiencia de la técnica; véase, por ejemplo, Rabinowitz, J. E., *et al.* (2002), *J. virol.* 76: 791-801.

15 La selección de vectores virales recombinantes, métodos para insertar secuencias de ácido nucleico para expresar ARN en el vector, métodos para suministrar el vector viral a las células de interés y recuperación de los productos de ARN expresados están dentro de la experiencia de la técnica. Véase, por ejemplo, Dornburg (1995), *Gene Therapy* 2: 301-310; Eglitis (1988), *Biotechniques* 6: 608-614; Miller (1990), *Hum. Gene Therapy* 1: 5-14; y Anderson (1998), *Nature* 392: 25-30.

20 Son vectores virales particularmente adecuados los derivados de AV y AAV. Se describen un vector de AV adecuado para expresar los productos génicos de miR, un método para construir el vector de AV recombinante y un método para suministrar el vector a células diana, en Xia *et al.* (2002), *Nat. Biotech.* 20: 1006-1010. Se describen vectores de AAV adecuados para expresar los productos génicos de miR, métodos para construir el vector de AAV recombinante y métodos para suministrar los vectores a células diana en Samulski *et al.* (1987), *J. virol.* 61: 3096-  
25 3101; Fisher *et al.* (1996), *J. Virol.*, 70: 520-532; Samulski *et al.* (1989), *J. Virol.* 63: 3822-3826; Patente de Estados Unidos N° 5.252.479; Patente de Estados Unidos N° 5.139.941; Solicitud de Patente Internacional N° WO 94/13788; y Solicitud de Patente Internacional N° WO 93/24641. En una realización, los productos génicos de miR se expresan a partir de un único vector de AAV recombinante que comprende el promotor intermedio temprano de CMV.

30 Un vector viral de AAV recombinante puede comprender una secuencia de ácido nucleico que codifique un ARN precursor de miR en conexión operativa con una secuencia de terminación poliT bajo el control de un promotor de ARN U6 humano. Como se usa en la presente memoria, "en conexión operativa con una secuencia de terminación poliT" significa que las secuencias de ácido nucleico que codifican las cadenas con sentido o antisentido están inmediatamente adyacentes a la señal de terminación poliT en la dirección 5'. Durante la transcripción de las  
35 secuencias de miR del vector, las señales de terminación poliT actúan para terminar la transcripción.

Como alternativa, puede administrarse al sujeto una cantidad eficaz de al menos un compuesto que inhibe la expresión de miR. Como se usa en la presente memoria, "inhibir la expresión de miR" significa que la producción del precursor y/o la forma madura, activa del producto génico de miR después del tratamiento es menor que la cantidad  
40 producida antes del tratamiento. Un experto en la materia puede determinar fácilmente si se ha inhibido la expresión de miR en una célula cancerosa, usando, por ejemplo, las técnicas para determinar el nivel de transcrito de miR analizadas anteriormente para el método de diagnóstico. La inhibición puede producirse al nivel de la expresión génica (es decir, inhibiendo la transcripción de un gen de miR que codifica el producto génico de miR) o el nivel de procesamiento (por ejemplo, inhibiendo el procesamiento de un precursor de miR en un miR activo, maduro).

45 Como se usa en la presente memoria, una "cantidad eficaz" de un compuesto que inhibe la expresión de miR es una cantidad suficiente para inhibir la proliferación de una célula cancerosa en un sujeto que padece un cáncer (por ejemplo, un cáncer sólido). Un experto en la materia puede determinar fácilmente una cantidad eficaz de un compuesto de inhibición de la expresión de miR para administrar a un sujeto dado, teniendo en cuenta factores tales como la talla y el peso del sujeto; el alcance de la penetración de la enfermedad; la edad, salud y sexo del sujeto; la vía de administración; y si la administración es regional o sistémica.

50 Por ejemplo, una cantidad eficaz del compuesto de inhibición de la expresión puede basarse en el peso aproximado de una masa tumoral para tratar, como se describe en la presente memoria. Una cantidad eficaz de un compuesto que inhibe la expresión de miR también puede basarse en el peso corporal aproximado o estimado de un sujeto para tratar, como se describen en la presente memoria.

60 Un experto en la materia también puede determinar fácilmente un régimen de dosificación apropiado para administrar un compuesto que inhibe la expresión de miR a un sujeto dado.

Los compuestos adecuados para inhibir la expresión génica de miR incluyen ARN bicatenario (tal como ARN de interferencia corto o pequeño o "ARNip"), ácidos nucleicos antisentido y moléculas de ARN enzimático, tales como ribozimas. Cada uno de estos compuestos puede dirigirse a un producto génico de miR dado e interferir con la expresión (por ejemplo, inhibir la traducción, inducir la escisión o destrucción) del producto génico de miR diana.

65 Por ejemplo, la expresión de un gen de miR dado puede inhibirse induciendo la interferencia de ARN del gen de miR

con una molécula de ARN bicatenario ("ARNbc") aislada que tiene al menos 90 %, por ejemplo al menos 95 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % de homología de secuencia con al menos una parte del producto génico de miR. La molécula de ARNbc puede ser un "ARN de interferencia corto o pequeño" o "ARNip".

5 El ARNip útil en los presentes métodos comprende ARN bicatenario corto de aproximadamente 17 nucleótidos a aproximadamente 29 nucleótidos de longitud, preferentemente de aproximadamente 19 a aproximadamente 25 nucleótidos de longitud. El ARNip comprende una cadena de ARN con sentido y una cadena de ARN antisentido complementaria hibridadas entre sí por interacción de formación de pares de bases de Watson-Crick convencionales (en lo sucesivo en la presente memoria "con formación de pares de bases"). La cadena con sentido comprende una  
10 secuencia de ácido nucleico que es sustancialmente idéntica a una secuencia de ácido nucleico contenida dentro del producto génico de miR diana.

Como se usa en la presente memoria, una secuencia de ácido nucleico en un ARNip que es "sustancialmente idéntico" a una secuencia diana contenida dentro del ARNm diana es una secuencia de ácido nucleico que es  
15 idéntica a la secuencia diana, o que difiere de la secuencia diana en uno o dos nucleótidos. Las cadenas con sentido y antisentido del ARNip pueden comprender dos moléculas de ARN monocatenarias, complementarias, o pueden comprender una única molécula en la que dos partes complementarias forman pares de bases y están ligadas covalentemente por un área de "horquilla" monocatenaria.

20 El ARNip también puede ser ARN alterado que difiere del ARN de origen natural por la adición, delección, sustitución y/o alteración de uno o más nucleótidos. Dichas alteraciones pueden incluir la adición de material no nucleotídico, tal como en el extremo o los extremos del ARNip o en uno o más nucleótidos internos del ARNip, o modificaciones que hacen al ARNip resistente a la digestión por nucleasa, o la sustitución de uno o más nucleótidos en el ARNip con desoxirribonucleótidos.

25 Una o ambas cadenas del ARNip también puede comprender un saliente 3'. Como se usa en la presente memoria, un "saliente 3'" se refiere a al menos un nucleótido no emparejado que se extiende desde el extremo 3' de una cadena de ARN bicatenaria. Por lo tanto, el ARNip puede comprender al menos un saliente 3' de 1 a aproximadamente 6 nucleótidos (que incluye ribonucleótidos o desoxirribonucleótidos) de longitud, de 1 a aproximadamente 5 nucleótidos de longitud, de 1 a aproximadamente 4 nucleótidos de longitud, o de aproximadamente 2 a aproximadamente 4 nucleótidos de longitud. El saliente 3' puede estar presente en ambas cadenas del ARNip, y es de 2 nucleótidos de longitud. Por ejemplo, cada cadena del ARNip puede comprender salientes 3' de ácido ditimidílico ("TT") o ácido diuridílico ("uu").

35 El ARNip puede producirse de forma química o biológica, o puede expresarse a partir de un plásmido recombinante o vector viral, como se ha descrito anteriormente para los productos génicos de miR aislados. Se describen métodos ejemplares para producir y ensayar moléculas de ARNbc o ARNip en la Solicitud de Patente Publicada de Estados Unidos N° 2002/0173478 de Gewirtz y en la Solicitud de Patente Publicada de Estados Unidos N° 2004/0018176 de Reich *et al.*

40 La expresión de un gen de miR dado también puede inhibirse por un ácido nucleico antisentido. Como se usa en la presente memoria, un "ácido nucleico antisentido" se refiere a una molécula de ácido nucleico que se une a ARN diana por medio de interacciones de ARN-ARN, ARN-ADN o ARN-ácido peptidonucleico, que alteran la actividad del ARN diana. Son ácidos nucleicos antisentido adecuados para su uso en los presentes métodos ácidos nucleicos monocatenarios (por ejemplo, ARN, ADN, quimeras de ARN-ADN, ácido peptidonucleico (PNA)) que generalmente comprenden una secuencia de ácido nucleico complementaria de una secuencia de ácido nucleico contigua en un producto génico de miR. El ácido nucleico antisentido puede comprender una secuencia de ácido nucleico que es 50-100 % complementaria, 75-100 % complementaria o 95-100 % complementaria de una secuencia de ácido nucleico contigua en un producto génico de miR. Se proporcionan secuencias de ácido nucleico para los productos  
45 génicos de miR en las Tablas 1a y 1b. Sin desear quedar ligado a ninguna teoría, se cree que los ácidos nucleicos antisentido activan RNasa H u otra nucleasa celular que digiere la doble cadena de producto génico de miR/ácido nucleico antisentido.

55 Los ácidos nucleicos antisentido también pueden contener modificaciones de la cadena principal de ácido nucleico o de los restos de azúcar y base (o su equivalente) para potenciar la especificidad diana, resistencia a nucleasa, suministro u otras propiedades relacionadas con la eficacia de la molécula. Dichas modificaciones incluyen restos de colesterol, intercaladores bicatenarios, tales como acridina, o uno o más grupos resistentes a nucleasa.

60 Pueden producirse ácidos nucleicos antisentido de forma química o biológica, o pueden expresarse a partir de un plásmido o vector viral recombinante, como se ha descrito anteriormente para los productos génicos de miR aislados. Están dentro de la experiencia de la técnica métodos ejemplares para producir y ensayar; véase, por ejemplo, Stein y Cheng (1993), Science 261: 1004 y Patente de Estados Unidos N° 5.849.902 de Woolf *et al.*

65 La expresión de un gen de miR dado también puede inhibirse por un ácido nucleico enzimático. Como se usa en la presente memoria, un "ácido nucleico enzimático" se refiere a un ácido nucleico que comprende una región de unión a sustrato que tiene complementariedad con una secuencia de ácido nucleico contigua de un producto génico de



miR, y que es capaz de escindir específicamente el producto génico de miR. La región de unión al sustrato de ácido nucleico enzimático puede ser, por ejemplo, 50-100 % complementaria, 75-100 % complementaria o 95-100 % complementaria de una secuencia de ácido nucleico contigua en un producto génico de miR. Los ácidos nucleicos enzimáticos también pueden comprender modificaciones en los grupos de base, azúcar y/o fosfato. Un ácido nucleico enzimático ejemplar para su uso en los presentes métodos es una ribozima.

Los ácidos nucleicos enzimáticos pueden producirse de forma química o biológica, o pueden expresarse a partir de un plásmido o vector viral recombinante, como se ha descrito anteriormente para los productos génicos de miR aislados. Se describen métodos ejemplares para producir y ensayar moléculas de ARNbc o ARNip en Werner y Uhlenbeck (1995), Nucl. Acids Res. 23: 2092-96; Hammann *et al.* (1999), Antisense and Nucleic Acid Drug Dev. 9: 25-31; y Patente de Estados Unidos N° 4.987.071 de Cech *et al.*

La administración de al menos un producto génico de miR, o al menos un compuesto para inhibir la expresión de miR, inhibirá la proliferación de células cancerosas en un sujeto que tiene un cáncer sólido. Como se usa en la presente memoria, "inhibir la proliferación de una célula cancerosa" significa destruir la célula, o detener permanente o temporalmente o ralentizar el crecimiento de la célula. La inhibición de la proliferación de células cancerosas puede inferirse si el número de dichas células en el sujeto permanece constante o se reduce después de la administración de los productos génicos de miR o los compuestos de inhibición de la expresión del gen de miR. Una inhibición de la proliferación de células cancerosas puede también inferirse si el número absoluto de dichas células aumenta, pero la tasa de crecimiento tumoral disminuye.

El número de células cancerosas en el cuerpo de un sujeto puede determinarse por medición directa, o mediante estimación del tamaño de las masas tumorales primarias o metastásicas. Por ejemplo, el número de células cancerosas en un sujeto puede medirse por métodos inmunohistológicos, citometría de flujo, u otras técnicas diseñadas para detectar marcadores de superficie característicos de células cancerosas.

El tamaño de una masa tumoral puede determinarse por observación visual directa, o por métodos de formación de imágenes de diagnóstico, tales como rayos X, formación de imágenes por resonancia magnética, ultrasonidos y escintigrafía. Pueden emplearse métodos de formación de imágenes de diagnóstico usados para determinar el tamaño de la masa tumoral con o sin agentes de contraste, como se conoce en la técnica. El tamaño de una masa tumoral también puede determinarse por medios físicos, tales como palpación de la masa tisular o medición de la masa tisular con un instrumento de medición, tal como un calibrador.

Los productos génicos de miR o compuestos de inhibición de la expresión génica de miR pueden administrarse a un sujeto por cualquier medio adecuado para suministrar estos compuestos a células cancerosas del sujeto. Por ejemplo, los productos génicos de miR o compuestos de inhibición de la expresión de miR pueden administrarse por métodos adecuados para transfectar células del sujeto con estos compuestos, o con ácidos nucleicos que comprenden secuencias que codifican estos compuestos. Las células se transfectan con un vector plasmídico o viral que comprende secuencias que codifican al menos un producto génico de miR o compuesto de inhibición de la expresión génica de miR.

Se conocen bien en la técnica métodos de transfección para células eucariotas e incluyen, por ejemplo, inyección directa del ácido nucleico en el núcleo o pronúcleo de una célula; electroporación; transferencia de liposomas o transferencia mediada por materiales lipófilos; suministro de ácidos nucleicos mediado por receptor, biobalística o aceleración de partículas; precipitación con fosfato cálcico y transfección mediada por vectores virales.

Por ejemplo, las células pueden transfectarse con un compuesto de transferencia liposómico, por ejemplo, DOTAP (N-[1-(2,3-dioleiloxi)propil]-N,N,N-trimetil-amonio metilsulfato, Boehringer-Mannheim) o un equivalente, tal como LIPOFECTINA. La cantidad de ácido nucleico usada no es crítica; pueden conseguirse resultados aceptables con 0,1-100 microgramos de ácido nucleico/10<sup>5</sup> células. Por ejemplo, puede usarse una relación de aproximadamente 0,5 microgramos de vector plasmídico en 3 microgramos de DOTAP por cada 10<sup>5</sup> células.

También puede administrarse un producto génico de miR o compuesto de inhibición de la expresión génica de miR a un sujeto por cualquier vía de administración entérica o parenteral adecuada. Las vías de administración entéricas adecuadas para los presentes métodos incluyen, por ejemplo, suministro oral, rectal o intranasal. Las vías de administración parenterales adecuadas incluyen, por ejemplo, administración intravascular (por ejemplo, inyección de embolada intravenosa, infusión intravenosa, inyección de embolada intraarterial, infusión intraarterial e instilación por catéter en la vasculatura); inyección peri e intratistular (por ejemplo, inyección peritumoral e intratumoral, inyección intrarretinal o inyección subretinal); inyección o deposición subcutánea, incluyendo infusión subcutánea (tal como por bombas osmóticas); aplicación directa al tejido de interés, por ejemplo por un catéter y otro dispositivo de colocación (por ejemplo, un gránulo retinal o un supositorio o un implante que comprenda un material poroso, no poroso o gelatinoso); e inhalación. Son vías de administración particularmente adecuadas inyección, infusión e inyección directa en el tumor.

En los presentes métodos, puede administrarse un producto génico de miR o compuesto de inhibición de la expresión de producto génico de miR al sujeto como ARN desnudo, en combinación con un reactivo de suministro, o

como un ácido nucleico (por ejemplo, un plásmido recombinante o vector viral) que comprende secuencias que expresan el producto génico de miR o compuesto de inhibición de la expresión del producto génico de miR. Los reactivos de suministro adecuados incluyen, por ejemplo, el reactivo lipófilo Mirus Transit TKO; lipofectina; lipofectamina; celfectina; policationes (por ejemplo, polilisina) y liposomas.

5 Se analizan en la presente memoria y/o se conocen bien en la técnica plásmidos recombinantes y vectores virales que comprenden secuencias que expresan los productos génicos de miR o compuestos de inhibición de la expresión génica de miR, y técnicas para suministrar dichos plásmidos y vectores a células cancerosas.

10 Se usan liposomas para suministrar un producto génico de miR o compuestos de inhibición de la expresión génica de miR (o ácidos nucleicos que comprenden secuencias que los codifican) a un sujeto. Los liposomas también pueden aumentar la semivida en sangre de los productos génicos o ácidos nucleicos. Pueden formarse liposomas adecuados a partir de lípidos formadores de vesículas convencionales, que generalmente incluyen fosfolípidos neutros o cargados negativamente y un esteroles, tal como colesterol. La selección de lípidos generalmente se guía por la consideración de factores, tales como el tamaño de liposoma deseado y la semivida de los liposomas en el torrente sanguíneo. Se conocen diversos métodos para preparar liposomas, por ejemplo, como se describe en Szoka *et al.* (1980), Ann. Rev. Biophys. Bioeng. 9: 467; y Patentes de Estados Unidos N° 4.235.871, 4.501.728, 4.837.028 y 5.019.369.

20 Los liposomas para su uso en los presentes métodos pueden comprender una molécula ligando que dirige el liposoma a células cancerosas. Se prefieren ligandos que se unan a receptores prevalentes en células cancerosas, tales como anticuerpos monoclonales que se unen a antígenos celulares tumorales.

25 Los liposomas para su uso en los presentes métodos también pueden modificarse para evitar la eliminación por el sistema de macrófagos mononucleares ("MMS") y el sistema reticuloendotelial ("RES"). Dichos liposomas modificados tienen restos de inhibición de la opsonización en la superficie o incorporados en la estructura del liposoma. Un liposoma puede comprender tanto un resto de inhibición de la opsonización como un ligando.

30 Los restos inhibidores de la opsonización para su uso en la preparación de los liposomas son normalmente polímeros hidrófilos grandes que se unen a la membrana del liposoma. Como se usa en la presente memoria, un resto inhibidor de opsonización está "unido" a una membrana del liposoma cuando está química o físicamente unido a la membrana, por ejemplo, por la intercalación de un anclaje soluble en lípidos en la membrana en sí misma, o por unión directamente con grupos activos de lípidos de membrana. Estos polímeros hidrófilos inhibidores de opsonización forman una capa superficial protectora que reduce significativamente la captación de los liposomas por el MMS y RES; por ejemplo, como se describe en la Patente de Estados Unidos N° 4.920.016.

40 Los restos inhibidores de opsonización adecuados para modificar liposomas son preferentemente polímeros solubles en agua con un peso molecular medio en número de aproximadamente 500 a aproximadamente 40.000 Dalton, y más preferentemente de aproximadamente 2.000 a aproximadamente 20.000 Dalton. Dichos polímeros incluyen derivados de polietilenglicol (PEG) o polipropilenglicol (PPG); por ejemplo, metoxi PEG o PPG y estearato de PEG o PPG; polímeros sintéticos, tales como poliacrilamida o poli N-vinil pirrolidona; poliamidoaminas lineales, ramificadas o dendríméricas; ácidos poliacrílicos; polialcoholes, por ejemplo, polivinilalcohol y polixilitol a los que se unen químicamente grupos carboxílicos o amino, así como gangliósidos, tales como gangliósido GM1. También son adecuados copolímeros de PEG, metoxi PEG o metoxi PPG o derivados de los mismos. Además, el polímero inhibidor de opsonización puede ser un copolímero en bloque de PEG y un poliamino ácido, polisacárido, poliamidoamina, polietilenamina o polinucleótido. Los polímeros inhibidores de opsonización también pueden ser polisacáridos naturales que contienen aminoácidos o ácidos carboxílicos, por ejemplo, ácido galacturónico, ácido glucurónico, ácido manurónico, ácido hialurónico, ácido péptico, ácido neuramínico, ácido algínico, carragenina; polisacáridos u oligosacáridos aminados (lineales o ramificados); o polisacáridos u oligosacáridos carboxilados, por ejemplo, que han reaccionado con derivados de ácidos carbónicos con enlace resultante de grupos carboxílicos. Preferentemente, el resto de inhibición de la opsonización es un PEG, PPG o un derivado de los mismos. Los liposomas modificados con PEG o derivados de PEG se denominan en ocasiones "liposomas PEGilados".

55 El resto inhibidor de la opsonización puede estar unido a la membrana del liposoma por una cualquiera de numerosas técnicas bien conocidas. Por ejemplo, un éster de N-hidroxisuccinimida de PEG puede estar unido a un anclaje soluble en lípidos de fosfatidiletanolamina, y después unido a una membrana. De forma similar, un polímero de dextrano puede derivatizarse con un anclaje soluble en lípidos de estearilamina mediante aminación reductora usando Na(CN)BH<sub>3</sub> y una mezcla de disolvente, tal como tetrahidrofurano y agua en una relación 30:12 a 60 °C.

60 Los liposomas modificados con restos inhibidores de opsonización permanecen en la circulación durante mucho más tiempo que los liposomas no modificados. Por esta razón, dichos liposomas se denominan en ocasiones liposomas "sigilosos". Se sabe que los liposomas sigilosos se acumulan en tejidos alimentados por microvasculatura porosa o "filtrante". Por lo tanto, el tejido caracterizado por dichos defectos de microvasculatura, por ejemplo, tumores sólidos, acumularán eficazmente estos liposomas; véase Gabizon, *et al.* (1988), Proc. Natl. Acad. Sci., U.S.A., 18: 6949-53. Además, la captación reducida por el RES reduce la toxicidad de los liposomas sigilosos evitando la acumulación significativa de los liposomas en el hígado y el bazo. Por lo tanto, los liposomas que se modifican con restos

inhibidores de la opsonización son particularmente adecuados para suministrar los productos génicos de miR o compuestos de inhibición de la expresión génica de miR (o ácidos nucleicos que comprenden secuencias que los codifican) a células tumorales.

5 Los productos génicos de miR o compuestos de inhibición de la expresión génica de miR pueden formularse como composiciones farmacéuticas, denominadas en ocasiones "medicamentos", antes de administrarlos a un sujeto, de acuerdo con técnicas conocidas en este campo. En consecuencia, la presente divulgación abarca composiciones farmacéuticas para tratar un cáncer sólido. La composición farmacéutica puede comprender al menos un producto génico de miR aislado, o una variante aislada o fragmento biológicamente activo del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. El al menos un producto génico de miR puede corresponder a un producto génico de miR que tiene un nivel reducido de expresión en células de cáncer sólido en relación con células de control adecuadas, El producto génico de miR aislado puede seleccionarse del grupo que consiste en miR-145, miR-155, miR-218-2 o combinaciones de los mismos.

15 Las composiciones farmacéuticas pueden comprender al menos un compuesto de inhibición de la expresión de miR. El al menos un compuesto de inhibición de la expresión génica de miR puede ser específico para un gen de miR cuya expresión es mayor en células de cáncer sólido que en células de control. El compuesto de inhibición de la expresión génica de miR es específico para uno o más productos génicos de miR seleccionados del grupo que consiste en miR-21, miR-17-5p, miR-191, miR-29b-2, miR-223, miR-128b, miR-199a-1, miRs-24-1, miR-24-2, miR-146, miR-155, miR-181b-1, miR-20a, miR-107, miR-32, miR-92-2, miR-214, miR-30c, miR-25, miR-221, miR-106a y combinaciones de los mismos.

25 Las composiciones farmacéuticas se caracterizan como al menos estériles y sin pirógenos. Como se usa en la presente memoria, las "composiciones farmacéuticas" incluyen formulaciones para uso humano y veterinario. Los métodos para preparar las composiciones farmacéuticas están dentro de la experiencia de la técnica, por ejemplo como se describe en Remington's Pharmaceutical Science, 17<sup>a</sup> ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1985).

30 Las presentes composiciones farmacéuticas comprenden al menos un producto génico de miR o compuesto de inhibición de la expresión génica de miR (o al menos un ácido nucleico que comprende secuencias que los codifican) (por ejemplo, de 0,1 a 90 % en peso), o una sal fisiológicamente aceptable de los mismos, mezclados con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas pueden comprender adicionalmente uno o más agentes antineoplásicos (por ejemplo, agentes quimioterapéuticos). Las formulaciones farmacéuticas también pueden comprender al menos un producto génico de miR o compuesto de inhibición de la expresión génica de miR (o al menos un ácido nucleico que comprende secuencias que los codifican), que están encapsulados por liposomas y un vehículos farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica puede comprender un gen o producto génico de miR que no es miR-15 y/o miR-16.

40 Son vehículos farmacéuticamente aceptables especialmente adecuados agua, agua tamponada, solución salina normal, solución salina 0,4 %, glicina 0,3 %, ácido hialurónico y similares.

45 Las composiciones farmacéuticas pueden comprender al menos un producto génico de miR o compuesto de inhibición de la expresión génica de miR (o al menos un ácido nucleico que comprende secuencias que los codifican) que es resistente a la degradación por nucleasas. Un experto en la materia puede sintetizar fácilmente ácidos nucleicos que son resistentes a una nucleasa, por ejemplo, incorporando uno o más ribonucleótidos que se modifican en la posición 2' en el producto génico de miR. Los ribonucleótidos modificados 2' adecuados incluyen los modificados en la posición 2' con fluoro, amino, alquilo, alcoxi y O-alilo.

50 Las composiciones farmacéuticas pueden comprender también excipientes y/o aditivos farmacéuticos convencionales. Los excipientes farmacéuticos adecuados incluyen estabilizadores, antioxidantes, agentes de ajuste de la osmolalidad, tampones y agentes de ajuste de pH. Los aditivos adecuados incluyen, por ejemplo, tampones fisiológicamente biocompatibles (por ejemplo, clorhidrato de trometamina), adiciones de quelantes (tales como, por ejemplo, DTPA o DTPA-bisamida) o complejos de quelado de calcio (tales como, por ejemplo, DTPA de calcio, CaNaDTPA-bisamida) u, opcionalmente, adiciones de sales de calcio o sodio (por ejemplo cloruro cálcico, ascorbato cálcico, gluconato cálcico o lactato cálcico). Las composiciones farmacéuticas pueden envasarse para su uso en forma líquida, o pueden liofilizarse.

60 Para composiciones farmacéuticas sólidas, pueden usarse vehículos farmacéuticamente aceptables sólidos no tóxicos convencionales; por ejemplo, usos farmacéuticos de manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina sódica, talco, celulosa, glucosa, sacarosa, carbonato de magnesio y similares.

65 Por ejemplo, una composición farmacéutica sólida para administración oral puede comprender cualquiera de los vehículos y excipientes enumerados anteriormente y 10-95 %, preferentemente 25 %-75 %, del al menos un producto génico de miR o compuesto de inhibición de la expresión génica de miR (o al menos un ácido nucleico que comprende secuencias que los codifican). Una composición farmacéutica para administración por aerosol (de inhalación) puede comprender 0,01-20 % en peso, preferentemente 1 %-10 % en peso, del al menos un producto génico de miR o compuesto de inhibición de la expresión génica de miR (o al menos un ácido nucleico que

comprende secuencias que los codifican) encapsulado en un liposoma como se ha descrito anteriormente, y un propulsor. También puede incluirse un vehículo según se desee; por ejemplo, lecitina para suministro intranasal.

5 Las composiciones farmacéuticas pueden comprender además uno o más agentes antineoplásicos. Las composiciones comprenden al menos un producto génico de miR o compuesto de inhibición de la expresión génica de miR (o al menos un ácido nucleico que comprende secuencias que los codifican) y al menos un agente quimioterapéutico. Los agentes quimioterapéuticos que son adecuados para los métodos desvelados en la presente memoria incluyen, pero sin limitación, agentes alquilantes de ADN, agentes antibióticos antitumorales, agentes antimetabólicos, agentes estabilizadores de tubulina, agentes desestabilizadores de tubulina, agentes antagonistas de hormonas, inhibidores de topoisomerasa, inhibidores de proteína quinasa, inhibidores de HMG-CoA, inhibidores de CDK, inhibidores de ciclina, inhibidores de caspasa, inhibidores de metaloproteínasa, ácidos nucleicos antisentido, ADN de triple hélice, aptámeros de ácidos nucleicos y agentes virales, bacterianos y exotóxicos modificados molecularmente. Los ejemplos de agentes adecuados para las composiciones incluyen, pero sin limitación, arabinósido de citidina, metotrexato, vincristina, etopósido (VP-16), doxorubicina (adriamicina), cisplatino (CDDP), dexametasona, arglabina, ciclofosfamida, sarcolisina, metilnitrosourea, fluorouracilo, 5-fluorouracilo (5FU), vinblastina, camptotecina, actinomomicina-D, mitomicina C, peróxido de hidrógeno, oxaliplatino, irinotecán, topotecán, leucovorina, carmustina, estreptozocina, CPT-11, taxol, tamoxifeno, dacarbacina, rituximab, daunorrubicina, 1-β-D-arabinofuranosilcitosina, imatinib, fludarabina, docetaxel, FOLFOX4.

20 También se desvelan métodos para identificar un inhibidor de tumorogénesis, que comprenden proporcionar un agente de ensayo a una célula y medir el nivel de al menos un producto génico de miR en la célula. El método comprende proporcionar un agente de ensayo a una célula y medir el nivel de al menos un producto génico de miR asociado con niveles de expresión reducidos en células cancerosas. Un aumento del nivel del producto génico de miR de la célula después de que se proporcione el agente, en relación con una célula de control adecuada (por ejemplo, no se proporciona agente), es indicativo de que el agente de ensayo es un inhibidor de tumorogénesis. Al menos un producto génico de miR asociado con los niveles de expresión reducidos en células cancerosas puede seleccionarse del grupo que consiste en miR-145, miR-155, miR-218-2 y combinaciones de los mismos.

30 Como alternativa, el método puede comprender proporcionar un agente de ensayo a una célula y medir el nivel de al menos un producto génico de miR asociado con niveles de expresión aumentados en células cancerosas. Una reducción del nivel del producto génico de miR en la célula después de que se proporcione el agente, en relación con una célula de control adecuada (por ejemplo, no se proporciona agente) es indicativa de que el agente de ensayo es un inhibidor de tumorogénesis. Al menos un producto génico de miR que puede estar asociado con niveles de expresión aumentados en células cancerosas se selecciona del grupo que consiste en miR-21, miR-17-5p, miR-191, miR-29b-2, miR-223, miR-128b, miR-199a-1, miR-24-1, miR-24-2, miR-146, miR-155, miR-181b-1, miR-20a, miR-107, miR-32, miR-92-2, miR-214, miR-30c, miR-25, miR-221, miR-106a.

40 Los agentes adecuados incluyen, pero sin limitación fármacos (por ejemplo, moléculas pequeñas, péptidos) y macromoléculas biológicas (por ejemplo, proteínas, ácidos nucleicos). El agente puede producirse de forma recombinante, sintética o puede aislarse (es decir purificarse) de una fuente natural. Se conocen bien en la técnica diversos métodos para proporcionar dichos agentes a una célula (por ejemplo, transfección), y varios de dichos métodos se han descrito anteriormente en la presente memoria. También se conocen bien en la técnica métodos para detectar la expresión de al menos un producto génico de miR (por ejemplo, transferencia de Northern, hibridación *in situ*, RT-PCR, perfiles de expresión). Varios de estos métodos también se han descrito anteriormente en la presente memoria.

La invención se ilustrará ahora por los siguientes ejemplos no limitantes.

### 50 Ejemplificación

Los siguientes Materiales y Métodos se usaron en los Ejemplos:

#### Muestras

55 Se usaron un total de 540 muestras, incluyendo 363 muestras de tumores primarios y 177 tejidos normales, en este estudio (Tabla 2). Se representaron los siguientes cánceres sólidos: carcinoma de pulmón, carcinoma de mama, carcinoma de próstata, carcinoma de estómago, carcinoma de colon y tumores endocrinos pancreáticos. Todas las muestras se obtuvieron con el consentimiento informado de cada paciente y se confirmaron histológicamente. Las muestras normales se emparejaron con muestras de individuos aquejados de carcinoma de pulmón y estómago, y de individuos normales para el resto de los tejidos. Todas las muestras de mama normales se obtuvieron agrupando 60 5 tejidos normales no relacionados. El ARN total se aisló de tejidos usando reactivo TRIzol™ (Invitrogen), de acuerdo con las instrucciones de fabricante.

#### 65 Microseries de microARN

Se realizó análisis de microseries como se ha descrito previamente (Liu, C.-G., *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA

101: 11755-11760 (2004)). Brevemente, se usaron 5 µg de ARN total para la hibridación en microplacas de microseries de miARN. Estas microplacas contienen sondas oligonucleotídicas de 40 unidades específicas de gen, aplicadas puntualmente por tecnologías de contacto y unidas covalentemente a una matriz polimérica. Las microseries se hibridaron en SSPE 6x (NaCl 0,9 M/NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 60 mM · H<sub>2</sub>O/EDTA 8 mM, pH 7,4)/formamida 30 % a 25 °C durante 18 h, se lavaron en TNT 0,75x (Tris-HCl/NaCl/Tween 20) a 37 °C durante 40 minutos, y se procesaron usando detección directa en los transcritos marcados con biotina por conjugado de estreptavidina-Alexa647 (Molecular Probes). Los portaobjetos procesados se exploraron usando un explorador de microseries (GenePix Pro, Axon), con el láser ajustado a 635 nm, a ajustes de PMT fijos y una resolución de exploración de 10 mm. Los datos se confirmaron por transferencia de Northern como se describe (Calin, G. A., *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 101: 11755-11760 (2004); Iorio, M. V., *et al.*, Cancer Res. 65: 7065-7070 (2005)).

Tabla 2. Muestras usadas en el estudio (tumores y normales correspondientes).

Tipo de tumor	Muestras de cáncer	Muestras Normales
Carcinoma de pulmón	123	123
Carcinoma de mama	79	6*
Carcinoma de colon	46	8
Carcinoma gástrico	20	21
Tumores pancreáticos endocrinos	39	12
Cáncer de próstata	56	7
Todos los tejidos (527)	363	177

\* Grupos de 5 tejidos de mama normales no relacionados por muestra (para un total de 30 individuos no relacionados).

#### Análisis computacional

Se analizaron imágenes de microseries usando GenePix Pro (Axon). De los valores medios de los puntos repetidos de cada miARN se restó el fondo, se normalizaron y se sometieron a análisis adicional. Se realizó normalización usando un método de normalización de mediana por microplaca, usando la mediana de la serie como una referencia. Finalmente, se seleccionaron los miARN medidos como presentes en al menos la menor de las dos clases en un conjunto de datos. Las ausencias tuvieron un umbral de 4,5 antes del análisis estadístico. Este nivel es el nivel de intensidad mínimo medio detectado en los experimentos. La nomenclatura de microARN fue de acuerdo con el Buscador del Genoma ([www.genome.ucsc.edu](http://www.genome.ucsc.edu)) y la base de datos de microARN en el Centro Sanger (Griffiths-Jones, S., Nucleic Acids Res 32: D109-11(2004)); en caso de discrepancias los inventores siguieron la base de datos de microARN. Se identificaron microARN expresados diferencialmente usando el procedimiento de ensayo de t dentro de análisis significativo de microseries (SAM) (Tusher, V. G., *et al.*, Proc Natl Acad Sci USA 98: 5116-21 (2001)). SAM calcula una puntuación para cada gen basándose en el cambio de la expresión en relación con la desviación típica de todas las mediciones. Dentro de SAM, se usó el ensayo de t. Los distintivos de microARN se determinaron aplicando el método de centroides hundidos más cercanos. Este método identifica un subgrupo de genes que caracteriza mejor cada cáncer sólido de su homólogo normal respectivo. Se calculó el error de predicción por medio de validación cruzada 10 veces, y para cada cáncer se obtuvo el distintivo de miR que daba como resultado el error mínimo de predicción. Se realizó un ensayo de nueva toma de muestras por análisis de permutación aleatoria para calcular el p valor del distintivo compartido.

#### Ejemplo 1: Identificación de un distintivo de expresión de microARN en cánceres sólidos humanos Estadística

La comparación de cánceres combinados/tejido normal se realizó usando un número reducido de muestras de pulmón (80 muestras de cáncer y 40 normales), para equilibrar los diferentes tejidos numéricamente, produciendo un total de 404 muestras. Para análisis estadístico, se retuvieron 137 miR, cuyos valores de expresión estaban por encima de 256 (valor umbral) en al menos 50 % de las muestras, de las 228 que se midieron. Se usó un ensayo de T para identificar microARN expresados diferencialmente (Tabla 3). Los p valores del ensayo de T se corrigieron para múltiples procedimientos de ensayo y para controlar las tasas de error de Tipo I. Se obtuvieron p valores ajustados realizando una nueva toma de muestras con 500.000 permutaciones (Jung, S. H., *et al.* Biostatistics 6: 157-69 (2005)). Este análisis se realizó para evaluar los resultados usando el mismo método que Lu y colaboradores (Lu, J., *et al.*, Nature 435: 834-8(2005)).

Como una alternativa al ensayo de T, se usó análisis de significación de microseries (SAM) para identificar microARN expresados diferencialmente. Este procedimiento permite el control de la tasa de detección falsa (FDR). El delta se eligió para dar como resultado una FDR menor de o igual a 0,01. Después se identificaron los subconjuntos de microARN que daban como resultado la mejor clasificación tumoral, es decir, que predecían mejor las dos clases (cáncer y normal), usando el método de los centroides hundidos más cercanos, como se implementa en PAM (análisis de predicción de microseries). Se calculó el error de predicción por medio de validación cruzada 10 veces. Los microARN se seleccionaron produciendo el error de clasificación equivocada mínimo después de

validación cruzada.

*Resultados*

5 Por el ensayo de T, se obtuvieron 43 miR expresados diferencialmente con un p valor ajustado por debajo de 0,05 (Tabla 3). Se sobreexpresaron 26 miR y 17 se infraexpresaron en relación con tejidos normales correspondientes cuando los seis cánceres sólidos se agruparon entre sí (mama, colon, pulmón, páncreas, próstata, estómago). Estos resultados indicaron que el espectro de miARN expresados en cánceres sólidos es muy diferente del de células normales (43 de 137 miARN, 31 %). Usando SAM, se identificaron 49 miARN expresados diferencialmente, de los cuales 34 estaban regulados positivamente (Tabla 4). Usando PAM, se identificaron 36 miARN sobreexpresados en 10 cáncer (indicado por puntuaciones de cáncer positivas) y 21 miR regulados negativamente (indicados por puntuaciones de cáncer negativas) como expresados diferencialmente (Tabla 5). Sin embargo, estos análisis no están adaptados para identificar alteraciones en la expresión de miR que da como resultado uniformemente 15 transformación, debido a que la expresión de miR es muy específica de tejido (He, L., *et al.* Nature 435: 828-833 (2005); véase también FIG. 1 y FIG. 2).

El agrupamiento de miR basado en perfiles de expresión derivados de 363 muestras de cáncer sólido y 177 normales usando 228 miR se muestra en la FIGURA 1. El árbol, que muestra una muy buena separación entre los diferentes tejidos, se construyó usando 137 miARN diferentes que se expresaron en al menos 50 % de las muestras 20 usadas en el estudio.

Tabla 3. miR regulados diferencialmente en 6 tipos de cáncer sólido frente a tejidos normales (estadística de ensayo de T)\*.

miR	ID	Media de Cáncer	Media Normal	Estadística de ensayo	p sin procesar	p Aj
miR-21	Nº 47	11,538663	9,648338	7,861136	2,00E-06	2,00E-06
miR-141	Nº 137	9,024091	7,905398	6,238014	2,00E-06	2,00E-06
miR-212	Nº 208	13,540651	14,33617	-6-57942	2,00E-06	2,00E-06
miR-128a prec	Nº 113	12,32588	13,522675	-6,76388	2,00E-06	2,00E-06
miR-138-2	Nº 133	11,739557	13,144746	-7,01204	2,00E-06	2,00E-06
miR-218-2	Nº 221	11,279787	12,539366	-7,40557	2,00E-06	2,00E-06
miR-23b	Nº 51	14,169748	15,949736	-8,37744	2,00E-06	2,00E-06
miR-195	Nº 184	10,343991	9,172985	5,763262	2,00E-06	1,00E-05
miR-212 prec	Nº 209	12,686966	13,661763	-5,83132	4,00E-06	1,00E-05
miR-29h-2	Nº 95	11,27556	9,940731	5,660854	2,00E-06	1,40E-05
miR-199a-1	Nº 191	10,032008	8,920183	5,528849	2,00E-06	3,00E-05
miR-9-3	Nº 28	11,461922	12,570412	-5,43006	2,00E-06	4,60E-05
miR-128a	Nº 114	13,024235	13,856624	-5,35102	6,00E-06	7,20E-05
let-7a-1	Nº 1	12,616569	13,455246	-5,35346	2,00E-06	7,20E-05
let-7b	Nº 5	13,42636	14,068521	-5,17701	1,00E-05	0,000146
miR-16-2	Nº 39	10,460707	9,305895	5,048375	4,00E-06	0,000224
miR-199a-2	Nº 192	9,714225	8,759237	4,862553	1,00E-05	0,000494
miR-152 prec	Nº 151	11,388676	12,357529	-4,83716	2,00E-06	0,00053
miR-16-1	Nº 38	10,443169	9,338182	4,755258	1,00E-05	0,00071
miR-30d	Nº 72	13,982017	14,775206	-4,5707	1,20E-05	0,001476
miR-24a	Nº 78	10,675566	9,63769	4,467301	2,60E-05	0,00217
miR-17-5p	Nº 41	11,567244	10,281468	4,341834	3,80E-05	0,0034
miR-128b	Nº 115	10,930395	9,947746	4,304764	3,80E-05	0,003912
miR-20a	Nº 46	11,409852	10,19284	4,304678	3,20E-05	0,003912
miR-181b-1 prec	Nº 211	9,577504	8,804294	4,285968	4,80E-05	0,004126
miR-132	Nº 121	9,599947	8,775966	4,284737	5,60E-05	0,004126
miR-200b	Nº 195	9,475221	8,527243	4,221511	4,00E-05	0,0052
let-7a-3	Nº 4	10,436089	9,511546	4,08952	0,000104	0,008242
miR-138-1	Nº 132	8,299613	9,200253	-4,05204	5,60E-05	0,00931
miR-29c	Nº 65	11,291005	10,326912	4,019385	0,000144	0,010312
miR-29a	Nº 62	11,381359	10,461075	4,013697	0,00015	0,010398
miR-96	Nº 86	11,37218	12,136636	-3,94825	0,000138	0,012962
miR-191	Nº 177	13,498207	12,729872	3,817228	0,000158	0,02015

ES 2 525 584 T3

miR-37a	Nº 59	10,399338	9,548582	3,715048	0,000344	0,028096
let-7g	Nº 15	10,819688	10,01157	3,653239	0,000426	0,033874
miR-9-1	Nº 24	10,102819	9,212988	3,651886	0,000388	0,033874
miR-125a	Nº 107	10,960998	10,005312	3,651356	0,000452	0,033874
miR-95	Nº 84	9,435733	8,751331	3,59406	0,000478	0,039594
miR-155	Nº 157	12,505359	13,231221	-3,58369	0,000614	0,040394
miR-199b	Nº 194	9,755066	9,082751	3,55934	0,000588	0,04314
miR-24-2	Nº 54	12,611696	11,612557	3,518774	0,00087	0,048278
let-7c	Nº 11	12,497795	13,055093	-3,51589	0,00054	0,048354
miR-92-1	Nº 81	16,081074	16,592426	-3,50446	0,000928	0,049828

\* -Cuarenta y tres miR tienen un p valor ajustado menor de 0,05. Veintiséis miR están sobreexpresados y 17 regulados negativamente en carcinomas de mama, colon, pulmón, páncreas, próstata, estómago.

Tabla 4. miR regulados diferencialmente en 6 tipos de cáncer sólido frente a tejidos normales (SAM, análisis de significación de microseries)\*.

miR	ID	Valor d.	devtip	Valor p	Valor q	Factor de R
miR-21	Nº 47	3,156	0,24	0	0	2,593
miR-23b	Nº 51	-3117	0,212	0	0	0,443
miR-138-2	Nº 133	-2,514	0,2	0	0	0,402
miR-218-2	Nº 221	-2,383	0,17	0	0	0,384
miR-29b-2	Nº 95	2,246	0,236	0	0	1,868
miR-128a	Nº 113	-2,235	0,177	0	0	0,368
prec						
miR-195	Nº 184	2,085	0,203	0	0	1,695
miR-141	Nº 137	2,08	0,179	0	0	2,459
miR-199a-1	Nº 191	1,987	0,201	0	0	1,945
miR-9-3	Nº 28	-1,97	0,204	0	0	0,433
miR-16-2	Nº 39	1,966	0,229	0	0	1,788
miR-17-5p	Nº 41	1,964	0,296	n	0	0,725
miR-20a	Nº 46	1,898	0,283	0	0	0,969
miR-16-1	Nº 38	1,87	0,232	0	0	1,447
miR-212	Nº 209	-1,854	0,167	0	0	0,509
prec						
miR-34a	Nº 78	1,756	0,232	0	0	1,219
miR-152	Nº 151	-1,734	0,2	0	0	0,46
prec						
miR-199a-2	Nº 192	1,721	0,196	0	0	1,838
miR-128b	Nº 115	1,674	0,228	0	0	1,266
miR-212	Nº 208	-1,659	0,121	0	0	0,627
let-7a-1	Nº 1	-1,628	0,157	0	0	0,461
miR-200b	Nº 195	1,626	0,225	0	0	1,432
miR-128a	Nº 114	-1,619	0,156	0	0	0,511
miR-29c	Nº 65	1,611	0,24	0	0	1,225
let-7a-3	Nº 4	1,581	0,226	0	0	1,109
miR-29a	Nº 62	1,565	0,229	0	0	1,706
miR-24-2	Nº 54	1,555	0,284	0	0	0,831
miR-138-1	Nº 132	-1,551	0,222	0	0	0,432
miR-125a	Nº 107	1,541	0,262	0	0	1,164
miR-106a	Nº 99	1,514	0,275	0	0	0,952
miR-132	Nº 121	1,496	0,192	0	0	2,158
miR-30d	Nº 72	-1,491	0,174	0	0	0,424
miR-9-1	Nº 24	1,478	0,244	0	0	0,763
miR-27a	Nº 59	1,448	0,229	0	0	1,174
miR-181b-1	Nº 211	1,435	0,18	0	0	1,525
prec						
let-7g	Nº 15	1,394	0,221	0	0	1,072
miR-96	Nº 86	-1,384	0,194	0	0	0,519
miR-191	Nº 177	1,372	0,201	0	0	1,165
miR-93-1	Nº 83	1,363	0,266	0	0	0,775
miR-136	Nº 130	-1,355	0,267	0	0	0,364
miR-205	Nº 201	1,343	0,309	0	0	1,281
miR-185	Nº 170	1,287	0,222	0,001	0,001	0,609
miR-125b-1	Nº 109	1,262	0,283	0,001	0,001	1,215

miR-10a	Nº 30	1,252	0,227	0,001	0,001	1,643
miR-95	Nº 84	1,247	0,19	0,001	0,001	1,509
miR-199b	Nº 194	1,228	0,189	0,001	0,001	1,246
miR-10b	Nº 32	1,219	0,232	0,002	0,001	1,342
let-7i	Nº 10	1,216	0,203	0,002	0,001	1,026
miR-210	Nº 205	1,213	0,237	0,002	0,001	1,088

\* -Treinta y cinco miR están sobreexpresados y 14 están regulados negativamente en carcinomas de mama, colon, pulmón, páncreas, próstata, estómago (Delta = 0,9, FDR=0,001).

Tabla 5. MicroARN seleccionados por PAM (análisis de predicción de microserie) en 6 tipos de cáncer sólido frente a tejidos normales

miR	ID	Puntuación de cáncer sólido	Puntuación de tejidos normales
miR-21	Nº 47	0,0801	-0,2043
miR-138-2	Nº 133	-0,055	0,1815
miR-218-2	Nº 221	-0,0535	0,1765
miR-23b	Nº 51	-0,0516	0,17
miR-128a prec	Nº 113	-0,0498	0,1642
miR-29b-2	Nº 95	0,0457	-0,1508
miR-195	Nº 184	0,0404	-0,1333
miR-17-5p	Nº 41	0,0383	-0,1263
miR-9-3	Nº 28	-0,0357	0,1176
miR-212 prec	Nº 209	-0,0342	0,1129
miR-20a	Nº 46	0,0322	-0,1061
miR-141	Nº 137	0,0322	-0,1061
miR-199a-1	Nº 191	0,0319	-0,1053
miR-16-2	Nº 39	0,0315	-0,1037
miR-152 prec	Nº 151	-0,0283	0,0933
miR-16-1	Nº 38	0,0277	-0,0913
miR-34a	Nº 78	0,0269	-0,0886
miR-212	Nº 208	-0,0265	0,0875
let-7a-1	Nº 1	-0,0264	0,0872
miR-128a	Nº 114	-0,0259	0,0855
miR-128b	Nº 115	0,0254	-0,0839
miR-24-2	Nº 54	0,0244	-0,0803
miR-29c	Nº 65	0,0224	-0,0738
miR-199a-2	Nº 192	0,0223	-0,0736
let-7a-3	Nº 4	0,0221	-0,073
miR-191	Nº 177	0,0188	-0,062
miR-125a	Nº 107	0,0186	-0,0613
miR-30d	Nº 72	-0,0185	0,061
miR-29a	Nº 62	0,0184	-0,0608
miR-106a	Nº 99	0,0177	-0,0584
miR-93-1	Nº 83	0,0163	-0,0537
miR-200b	Nº 195	0,0159	-0,0524
let-7g	Nº 15	0,0158	-0,0521
miR-27a	Nº 59	0,0157	-0,0518
miR-96	Nº 86	-0,0156	0,0514
let-7b	Nº 5	-0,0152	0,0501
miR-13S-1	Nº 132	-0,0151	0,0499
miR-9-1	Nº 24	0,0136	-0,0448
miR-181b-1 prec	Nº 211	0,0134	-0,0442
miR-155	Nº 157	-0,0128	0,0423
miR-132	Nº 121	0,0127	-0,0418
miR-136	Nº 130	-0,0112	0,037
let-7i	Nº 10	0,0103	-0,034
miR-210	Nº 205	0,0074	-0,0245
miR-205	Nº 201	0,0073	-0,024
*. miR-185	Nº 170	0,0071	-0,0234
miR-24-1	Nº 52	0,007	-0,023
miR.199b	Nº 194	0,0064	-0,021
miR-125b-1	Nº 109	0,006	-0,0199
miR-206 prec	Nº 203	-0,005	0,0166
miR-10a	Nº 30	0,0045	-0,015
miR-95	Nº 84	0,0045	-0,0149
let-7e	Nº 11	-0,0039	0,013
miR-124a-3	Nº 106	-0,0028	0,0091



miR-10b	Nº 32	0,002	-0,0066
miR-185 prec.	Nº 171	-0,0014	0,0047
miR-92-1	Nº 81	-2,00E-04	5,00E-04

\* -T=1.5 y error de clasificación equivocada = 0,176. Treinta y seis miR sobreexpresados en cáncer están indicados por puntuaciones de cáncer positivas; 21 miR regulados negativamente están indicados por puntuaciones de cáncer negativas.

*Ejemplo 2: Identificación de distintivos de expresión de microARN asociados con diversos cánceres sólidos humanos. Resultados*

- 5 Para identificar microARN que son pronóstico de estado de cáncer asociado con tumores sólidos, sin incurrir en una desviación debido a la especificidad de tejido, se usó un enfoque alternativo. En primer lugar, se obtuvieron seis distintivos específicos de tejido, uno para cada histotipo de cáncer, realizando ensayos de PAM independientes (resumidos en las Tablas 6 y 7). Se muestran distintivos específicos para cada cáncer en las Tablas 8-13: por ejemplo, mama-Tabla 8; colon-Tabla 9; pulmón-Tabla 10; páncreas-Tabla 11; próstata-Tabla 12; estómago-Tabla 13. Usando estos datos, se identificaron microARN desregulados que se compartían entre los distintivos de miARN de diferentes histotipos (Tabla 14). Para calcular los p valores para este análisis comparativo, se realizó un ensayo de nueva toma de muestras con 1.000.000 de permutaciones aleatorias sobre la identidad del miARN. El p valor se definió como la frecuencia relativa de puntuaciones de simulación que sobrepasaban la puntuación real. Se identificaron 21 microARN regulados erróneamente que eran comunes de al menos 3 tipos de cánceres sólidos (p valor =  $2,5 \times 10^{-3}$ ) (Tabla 14).

Tabla 6. MicroARN usados para clasificar cánceres humanos y tejidos normales\*

Cáncer	miR regulados positivamente	miR regulados negativamente	Error de clasificación equivocada después de validación cruzada 10 veces
<b>Mama</b>	15	12	0,08
<b>Colon</b>	21	1	0,09
<b>Pulmón</b>	35	3	0,31
<b>Páncreas</b>	55	2	0,02
<b>Próstata</b>	39	6	0,11
<b>Estómago</b>	22	6	0,19

\* - Se realizó normalización de la mediana y se usó el método de los centroides hundidos más cercanos para seleccionar miARN predictivos.

Tabla 7. microARN desregulados en cánceres comunes sólidos\*

Cáncer	Regulados positivamente por PAM	Regulados positivamente por SAM	Regulados negativamente por PAM	Regulados negativamente por SAM
Mama	15	3 (FDR=0,33)	12	47
Colon	21	42 (FDR<=0,06)	1	5
Pulmón	35	38 (FDR<=0,01)	3	3
Páncreas	55	50 (FDR<=0,01)	2	8
Estómago	22	22 (FDR=0,06)	6	4
Próstata	39	49 (FDR=0,06)	6	3

\* - El análisis de predicción de microseries (PAM) identifica los genes que caracterizan mejor cánceres y tejidos normales, mientras que el análisis de significación de microseries (SAM) identifica los que tienen expresión diferencial en las dos clases. Las tasas de detección falsa (FDR) calculadas en SAM se indican entre paréntesis.

20

Tabla 8. MicroARN seleccionados por análisis de predicción de microserie (PAM) en cáncer de mama (cáncer frente a tejidos normales)\*

miR	Puntuación de cáncer	Puntuación normal
miR-21 (Nº 47)	0,0331	-0,4364
miR-29b-2 (Nº 95)	0,0263	-0,3467
miR-146 (Nº 144)	0,0182	-0,2391
miR-125b-2 (Nº 111)	-0,0174	0,2286
miR-125b-1 (Nº 109)	-0,0169	0,222
miR-10b (Nº 32)	-0,0164	0,2166
miR-145 (Nº 143)	-0,0158	0,2076
miR-181a (Nº 158)	0,0153	-0,201
miR-140 (Nº 136)	-0,0122	0,1613
miR-213 (Nº 160)	0,0116	-0,1527
miR-29a prec (Nº 63)	0,0109	-0,1441
miR-181b-1 (Nº 210)	0,0098	-0,1284
miR-199b (Nº 194)	0,0089	-0,1172
miR-29b-1 (Nº 64)	0,0084	-0,1111

miR-130a (Nº 120)	-0,0076	0,1001
miR-155 (Nº 157)	0,0072	-0,0951
let-7a-2 (Nº 3)	-0,0042	0,0554
miR-205 (Nº 201)	-0,004	0,0533
miR-29c (Nº 65)	0,0032	-0,0423
miR-224 (Nº 228)	-0,003	0,0399
miR-100 (Nº 91)	-0,0021	0,0283
miR-31 (Nº 73)	0,0017	-0,022
miR-30c (Nº 70)	-7,00E-04	0,009
miR-17-5p (Nº 41)	7,00E-04	-0,0089
miR-210 (Nº 205)	4,00E-04	-0,0057
miR-122a (Nº 101)	4,00E-04	-0,005
miR-16-2 (Nº 39)	-1,00E-04	0,0013

\* 27 miR seleccionados, error de clasificación equivocada después de validación cruzada de 0,008. Diecisiete miR sobreexpresados en cáncer se indican por puntuaciones de cáncer positivas; 12 miR regulados negativamente se indican por puntuaciones de cáncer negativas.

Tabla 9. MicroARN seleccionados por análisis de predicción de microserie (PAM) en colon (cáncer frente a tejidos normales)\*

miR	Puntuación de cáncer	Puntuación normal
miR-24-1 (Nº 52)	0,0972	-0,5589
miR-29b-2 (Nº 95)	0,0669	-0,3845
miR-20a (Nº 46)	0,0596	-0,3424
miR-10a (Nº 30)	0,0511	-0,2938
miR-32 (Nº 75)	0,0401	-0,2306
miR-203 (Nº 197)	0,0391	-0,2251
miR-106a (Nº 99)	0,0364	-0,2094
miR-17-5p (Nº 41)	0,0349	-0,2005
miR-30c (Nº 70)	0,0328	-0,1888
miR-223 (Nº 227)	0,0302	-0,1736
miR-126* (Nº 102)	0,0199	-0,1144
miR-128b (Nº 115)	0,0177	-0,102
miR-21 (Nº 47)	0,0162	-0,0929
miR-24-2 (Nº 54)	0,0145	-0,0835
miR-99b prec (Nº 88)	0,0125	-0,0721
miR-155 (Nº 157)	0,0092	-0,0528
miRs-213 (Nº 160)	0,0091	-0,0522
miR-150 (Nº 148)	0,0042	-0,0243
miR-107 (Nº 100)	0,003	-0,0173
miR-191 (Nº 177)	0,0028	-0,0159
miR-221 (Nº 224)	0,002	-0,0116
miR-9-3 (Nº 28)	-0,0014	0,0083

\* 22 miR seleccionados, error de clasificación equivocada después de validación cruzada de 0,09. Veintiún miR sobreexpresados en cáncer se indican por puntuaciones de cáncer positivas; 1 miR regulado negativamente se indica por una puntuación de cáncer negativa

5 Tabla 10. MicroARN seleccionados por análisis de predicción de microserie (PAM) en cáncer de pulmón (cáncer frente a tejidos normales)\*

miR	Puntuación de cáncer	Puntuación normal
miR-21 (Nº 47)	0,175	-0,175
miR-205 (Nº 201)	0,1317	-0,1317
miR-200b (Nº 195)	0,1127	-0,1127
miR-9-1 (Nº 24)	0,1014	-0,1014
miR-210 (Nº 205)	0,0994	-0,0994
miR-148 (Nº 146)	0,0737	-0,0737
miR-141 (Nº 137)	0,0631	-0,0631
miR-132 (Nº 121)	0,0586	-0,0586
miR-215 (Nº 213)	0,0575	-0,0575
miR-128b (Nº 115)	0,0559	-0,0559
let-7g (Nº 15)	0,0557	-0,0557
miR-16-2 (Nº 39)	0,0547	-0,0547
miR-129-1/2 prec (Nº 118)	0,0515	-0,0515
miR-126* (Nº 102)	-0,0406	0,0406
miR-142-as (Nº 139)	0,0366	-0,0366
miR-30d (Nº 72)	-0,0313	0,0313

miR-30a-5p (Nº 66)	-0,0297	0,0297
miR-7-2 (Nº 21)	0,0273	-0,0273
miR-199a-1 (Nº 191)	0,0256	-0,0256
miR-127 (Nº 112)	0,0254	-0,0254
miR-34a prec (Nº 79)	0,0214	-0,0214
miR-34a (Nº 78)	0,0188	-0,0188
miR-136 (Nº 130)	0,0174	-0,0174
miR-202 (Nº 196)	0,0165	-0,0165
miR-196-2 (Nº 188)	0,0134	-0,0134
miR-199a-2 (Nº 192)	0,0126	-0,0126
let-7a-2 (Nº 3)	0,0109	-0,0109
miR-124a-1 (Nº 104)	0,0081	-0,0081
miR-149 (Nº 147)	0,0079	-0,0079
miR-17-5p (Nº 41)	0,0061	-0,0061
miR-196-1 prec (Nº 186)	0,0053	-0,0053
miR-10a (Nº 30)	0,0049	-0,0049
miR-99b prec (Nº 88)	0,0045	-0,0045
miR-196-1 (Nº 185)	0,0044	-0,0044
miR-199b (Nº 194)	0,0039	-0,0039
miR-195 (Nº 184)	7,00E-04	-7,00E-04
miR-155 (Nº 157)	7,00E-04	-7,00E-04

\* 38 miR seleccionados, error de clasificación equivocada después de validación cruzada de 0,31. Treinta y cinco miR sobreexpresados en cáncer se indican por puntuaciones de cáncer positivas; 3 miR regulados negativamente se indican por una puntuaciones de cáncer negativas.

Tabla 11. MicroARN seleccionados por análisis de predicción de microserie (PAM) en cáncer pancreático (cáncer frente a tejidos normales)\*

miR	Puntuación de cáncer	Puntuación normal
miR-103-2 (Nº 96)	0,4746	-1,582
miR-103-1 (Nº 97)	0,4089	-1,3631
miR-24-2 (Nº 54)	0,4059	-1,3529
miR-107 (Nº 100)	0,3701	-1,2336
miR-100 (Nº 91)	0,3546	-1,182
miR-125b-2 (Nº 111)	0,3147	-1,0489
miR-125b-1 (Nº 109)	0,3071	-1,0237
miR-24-1 (Nº 52)	0,2846	-0,9488
miR-191 (Nº 177)	0,2661	-0,887
miR-23a (Nº 50)	0,2586	-0,8619
miR-26a-1 (Nº 56)	0,2081	-0,6937
miR-125a (Nº 107)	0,1932	-0,644
miR-130a (Nº 120)	0,1891	-0,6303
miR-26b (Nº 58)	0,1861	-0,6203
miR-145 (Nº 143)	0,1847	-0,6158
miR-221 (Nº 224)	0,177	-0,59
miR-126* (Nº 102)	0,1732	-0,5772
miR-16-2 (Nº 39)	0,1698	-0,5659
miR-146 (Nº 144)	0,1656	-0,552
miR-214 (Nº 212)	0,1642	-0,5472
miR-99b (Nº 89)	0,1636	-0,5454
miR-128b (Nº 115)	0,1536	-0,512
miR-155 (Nº 157)	-0,1529	0,5098
miR-29b-2 (Nº 95)	0,1487	-0,4956
miR-29a (Nº 62)	0,1454	-0,4848
miR-25 (Nº 55)	0,1432	-0,4775
miR-16-1 (Nº 38)	0,1424	-0,4746
miR-99a (Nº 90)	0,1374	-0,4581
miR-224 (Nº 228)	0,1365	-0,4549
miR-30d (Nº 72)	0,1301	-0,4336

miR-92-2 (Nº 82)	0,116	-0,3865
miR-199a-1 (Nº 191)	0,1158	-0,3861
miR-223 (Nº 227)	0,1141	-0,3803
miR-29c (Nº 65)	0,113	-0,3768
miR-30b (Nº 68)	0,1008	-0,3361
miR-129-1/2 (Nº 117)	0,1001	-0,3337
miR-197 (Nº 189)	0,0975	-0,325
miR-17-5p (Nº 41)	0,0955	-0,3185
miR-30c (Nº 70)	0,0948	-0,316
	0,0933	-0,311
miR-7-1 (Nº 19)		
miRs-93-1 (Nº 83)	0,0984	-0,3061
miR-140 (Nº 136)	0,0904	-0,3015
miR-30a-5p (Nº 66)	0,077	-0,2568
miRs-132 (Nº 121)	0,0654	-0,2179
miR-181b-1 (Nº 210)	0,0576	-0,1918
miR-152 prec (Nº 151)	-0,0477	0,1591
miR-23b (Nº 51)	0,0469	-0,1562
miR-20a (Nº 46)	0,0452	-0,1507
miRs-222 (Nº 225)	0,0416	-0,1385
miR-27a (Nº 59)	0,0405	-0,1351
miRs-92-1 (Nº 81)	0,0332	-0,1106
miRs-21 (Nº 47)	0,0288	-0,0959
miR-129-1/2 prec (Nº 118)	0,0282	-0,0939
miR-150 (Nº 148)	0,0173	-0,0578
miR-32 (Nº 75)	0,0167	-0,0558
miR-106a (Nº 99)	0,0142	-0,0473
miR-29b-1 (Nº 64)	0,0084	-0,028

\* 57 miR seleccionados, error de clasificación equivocada después de validación cruzada de 0,02. Cincuenta y siete miR se sobreexpresan y 2 se regulan negativamente en cáncer (indicado por puntuaciones positivas y negativas, respectivamente).

Tabla 12. MicroARN seleccionados por análisis de predicción de microserie (PAM) en cáncer de próstata (cáncer frente a tejidos normales)\*

miR	Puntuación de cáncer	Puntuación normal
let-7d (Nº 8)	0,0528	-0,4227
miR-128a prec (Nº 113)	-0,0412	0,3298
miR-195 (Nº 184)	0,04	-0,3199
miR-203 (Nº 197)	0,0356	-0,2851
let-7a-2 prec (Nº 2)	-0,0313	0,2504
miR-34a (Nº 78)	0,0303	-0,2428
miR-20a (Nº 46)	0,029	-0,2319
miR-218-2 (Nº 221)	-0,0252	0,2018
miR-29a (Nº 62)	0,0247	-0,1978
miR-25 (Nº 55)	0,0233	-0,1861
miR-95 (Nº 84)	0,0233	-0,1861
miR-197 (Nº 189)	0,0198	-0,1587
miR-135-2 (Nº 128)	0,0198	-0,1582
miR-187 (Nº 173)	0,0192	-0,1535
miR-196-1 (Nº 185)	0,0176	-0,1411
miR-148 (Nº 146)	0,0175	-0,1401
miR-191 (Nº 177)	0,017	-0,136
miR-21 (Nº 47)	0,0169	-0,1351
let-7i (Nº 10)	0,0163	-0,1303
miR-198 (Nº 190)	0,0145	-0,1161
miR-199a-2 (Nº 192)	0,0136	-0,1088
miR-30c (Nº 70)	0,0133	-0,1062
miR-17-5p (Nº 41)	0,0132	-0,1053
miR-92-2 (Nº 82)	0,012	-0,0961

miR-146 (Nº 144)	0,0113	-0,0908
miR-181b-1 prec (Nº 211)	0,011	-0,0878
miR-32 (Nº 75)	0,0109	-0,0873
miR-206 (Nº 202)	0,0104	-0,083
miR-184 prec (Nº 169)	0,0096	-0,0764
miR-29a prec (Nº 63)	-0,0095	0,076
miR-29b-2 (Nº 95)	0,0092	-0,0739
miR-149 (Nº 147)	-0,0084	0,0676
miR-181b-1 (Nº 210)	0,0049	-0,0392
miR-196-1 prec (Nº 186)	0,0042	-0,0335
miR-93-1 (Nº 83)	0,0039	-0,0312
miR-223 (Nº 227)	0,0038	-0,0308
miR-16-1 (Nº 38)	0,0028	-0,0226
miR-101-1 prec (Nº 92)	0,0015	-0,0123
miR-124a-1 (Nº 104)	0,0015	-0,0119
miR-26a-1 (Nº 56)	0,0015	-0,0119
miR-214 (Nº 212)	0,0013	-0,0105
miR-27a (Nº 59)	0,0011	-0,0091
miR-24-1 (Nº 53)	-8,00E-04	0,0067
miR-106a (Nº 99)	7,00E-04	-0,0057
miR-199a-1 (Nº 191)	4,00E-04	-0,0029

\* - T=1, 45 miR seleccionados, error de clasificación equivocada después de validación cruzada de 0,11. Treinta y nueve miR sobreexpresados en cáncer se indican por puntuaciones de cáncer positivas; 6 miR regulados negativamente se indican por puntuaciones de cáncer negativas.

Tabla 13. MicroARN seleccionados por análisis de predicción de microserie (PAM) en cáncer de estómago (cáncer frente a tejidos normales)\*

miR	Puntuación de cáncer	Puntuación normal
miR-223 (Nº 227)	0,1896	-0,1806
miR-21 (Nº 47)	0,1872	-0,1783
miR-218-2 (Nº 221)	-0,1552	0,1478
miR-103-2 (Nº 96)	0,1206	-0,1148
miR-92-2 (Nº 82)	0,1142	-0,1088
miR-25 (Nº 55)	0,1097	-0,1045
miR-136 (Nº 130)	-0,1097	0,1045
miR-191 (Nº 177)	0,0946	-0,0901
miR-221 (Nº 224)	0,0919	-0,0876
miR-125b-2 (Nº 111)	0,0913	-0,0869
miR-103-1 (Nº 97)	0,0837	-0,0797
miR-214 (Nº 212)	0,0749	-0,0713
miR-222 (Nº 225)	0,0749	-0,0713
miR-212 prec (Nº 209)	-0,054	0,0514
miR-125b-1 (Nº 109)	0,0528	-0,0503
miR-100 (Nº 91)	0,0526	-0,0501
miR-107 (Nº 100)	0,0388	-0,0369
miR-92-1 (Nº 81)	0,0369	-0,0351
miR-96 (Nº 86)	-0,0306	0,0291
miR-192 (Nº 178)	0,0236	-0,0224
miR-23a (Nº 50)	0,022	-0,021
miR-215 (Nº 213)	0,0204	-0,0194
miR-7-2 (Nº 21)	0,0189	-0,018
miR-138-2 (Nº 133)	-0,0185	0,0176
miR-24-1 (Nº 52)	0,0151	-0,0144
miR-99b (Nº 89)	0,0098	-0,0093
miR-33b (Nº 76)	-0,0049	0,0046
miR-24-2 (Nº 54)	0,0041	-0,0039

\* - T=1, 28 miR seleccionados, error de clasificación equivocada después de validación cruzada de 0,19.

Veintidós miR sobreexpresados en cáncer se indican por puntuaciones de cáncer positivas; 6 miR regulados negativamente se indican por puntuaciones de cáncer negativas.

Tabla 14. Los microARN compartidos por los distintivos de los 6 cánceres sólidos\*

miR	N	Tipo de Tumor
miR-21	6	Mama Colon Pulmón Páncreas Próstata Estómago
miR-17-5p	5	Mama Colon Pulmón Páncreas Próstata
miR-191	5	Colon Pulmón Páncreas Próstata Estómago
miR-29b-2	4	Mama Colon Páncreas Próstata
miR-223	4	Colon Páncreas Próstata Estómago
miR-128b	3	Colon Pulmón Páncreas
miR-199a-1	3	Pulmón Páncreas Próstata
miR-24-1	3	Colon Páncreas Estómago
miR-24-2	3	Colon Páncreas Estómago
miR-146	3	Mama Páncreas Próstata
miR-155	3	Mama Colon Pulmón
miR-181b-1	3	Mama Páncreas Próstata
miR-20a	3	Colon Páncreas Próstata
miR-107	3	Colon Páncreas Estómago
miR-32	3	Colon Páncreas Próstata
miR-92-2	3	Páncreas Próstata Estómago
miR-214	3	Páncreas Próstata Estómago
miR-30c	3	Colon Páncreas Próstata
miR-25	3	Páncreas Próstata Estómago
miR-221	3	Colon Páncreas Estómago
miR-106a	3	Colon Páncreas Próstata

\* - La lista incluye 21 microARN regulados positivamente habitualmente en 3 o más (N) tipos de cánceres sólidos (p valor =  $2,5 \times 10^{-3}$ ).

5 Para maximizar la concisión, se calcularon los niveles de expresión absolutos medios de los miR desregulados para los 6 pares de cáncer/normal. Usando el nivel de expresión de los miR en el subconjunto exhaustivo, los diferentes tejidos se clasificaron correctamente independientemente de su estado de enfermedad (FIGURA 3).

10 La FIGURA 4 muestra la expresión diferencial de los microARN comunes entre los diferentes tejidos tumorales, en relación con los tejidos normales. El árbol presenta los diferentes tipos de cáncer según el factor de cambio en el subconjunto de miARN. Los tejidos de próstata, colon, estómago y pancreático son más similares entre ellos, mientras que los tejidos de pulmón y de mama se representaron por un distintivo bastante diferente (FIGURA 4). Este árbol claramente muestra qué miARN están asociados con un histotipo de cáncer particular.

15 Sorprendentemente, miR-21, miR-191 y miR-17-5p están significativamente sobreexpresados en todos, o en 5 de 6, de los tipos tumorales que se consideraron. Se indicó que miR-21 estaba sobreexpresado en glioblastoma y que tenía propiedades antiapoptóticas (Chan, J. A., *et al.*, Cancer Res. 65: 6029-6033 (2005)). El cáncer de pulmón comparte una parte de su distintivo con el cáncer de mama y una parte con los otros tumores sólidos, incluyendo miR-17/20/92, los tres de los cuales son miembros del grupo de microARN que coopera activamente con c-Myc para acelerar la linfomagénesis (He, L., *et al.*, Nature 435: 828-833 (2005)). La identificación de estos microARN como  
20 sobreexpresados es una excelente confirmación del enfoque de los inventores. Un segundo grupo de miARN que está activado incluye miR-210 y miR-213, junto con miR-155, que ya se había indicado que estaba amplificado en linfomas de células grandes (Eis, P. S., *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 102: 3627-3632 (2005)), niños con linfoma de Burkitt (Metzler, M., *et al.*, Genes Chromosomes Cancer 39: 167-169 (2004)) y diversos linfomas de linfocitos B (Kluiver, J., *et al.*, J. Pathol., publicado digitalmente en línea, 22 de julio de 2005). Estos microARN son los únicos  
25 regulados positivamente en cáncer de mama y pulmón. miR-218-2 está uniformemente regulado negativamente en cánceres de colon, estómago, próstata y páncreas, pero no en carcinomas de pulmón y mama.

30 Varias observaciones refuerzan estos resultados. En primer lugar, en el presente estudio, los niveles de expresión tanto del pre-miARN precursor como del miARN maduro se determinaron para la mayoría de los genes. Debe observarse que con la excepción de miR-212 y miR-128a, en todos los otros casos, la región expresada de forma anómala era la correspondiente al producto génico activo. En segundo lugar, como se muestra en la FIGURA 3, la variación de expresión de los miARN en el subconjunto exhaustivo era con frecuencia unívoca (concretamente regulación positiva o negativa) entre los diferentes tipos de cánceres, lo que sugiere un mecanismo común en la tumorogénesis humana. En tercer lugar, los datos de microseries se validaron por hibridación de solución para 12  
35 muestras de mama (miR-125b, miR-145 y miR-21; Iorio, M. V., *et al.*, Cancer Res. 65: 7065-7070 (2005)) y 17 muestras normales y pancreáticas endocrinas (miR-103, miR-155 y miR-204; datos no mostrados), lo que confirma fuertemente la precisión de los datos de microseries.

*Ejemplo 3: Identificación de dianas predichas para microARN que están desregulados en tumores sólidos. Materiales y métodos:*

*Predicciones de diana de oncogén y supresor de tumores*

5 Se usaron las predicciones de TargetScan más recientes (Abril de 2005) para identificar dianas de microARN potenciales. Estas incluyen esencialmente las dianas de UTR 3' indicadas por Lewis *et al.* (Lewis, B. P., *et al.*, Cell 120: 15-20 (2005)), con algunos cambios que surgen de las definiciones de límite génico actualizadas del mapeo del Buscador de Genoma de UCSC de Abril de 2005 de los ARNm RefSeq para el ensamblaje de genoma humano 10 hg17. Entre las dianas potenciales, se especificaron genes de cáncer conocidos (supresores de tumores y oncogenes) de acuerdo con su identificación en el Censo Génico del Cáncer, al que puede accederse en el sitio de Internet [www.sanger.ac.uk/genetics/CGP/Census/](http://www.sanger.ac.uk/genetics/CGP/Census/), o como se indica por OMIM en [www.ncbi.nlm.nih.gov](http://www.ncbi.nlm.nih.gov).

*Ensayos in vitro de diana*

15 Para experimentos de indicador de luciferasa, se amplificaron segmentos UTR 3' de Rb1, TGFBR2 y Plag1 que se predice que interaccionarán con microARN asociados con cáncer específico por PCR a partir de ADN genómico humano y se insertaron en el vector de control pGL3 (Promega) usando el sitio XbaI inmediatamente cadena abajo del codón de terminación de la luciferasa. La línea celular megacariocítica humana, MEG-01, se cultivó en FBS 10 % 20 en medio RPMI 1640, complementado con aminoácido no esencial 1x y 1 mmol de piruvato sódico a 37 °C en una atmósfera humidificada de CO<sub>2</sub> 5 %. Las células se cotransfectaron en placas de 12 pocillos usando siPORT neoFX (Ambion, Austin, TX), de acuerdo con el protocolo del fabricante, con 0,4 µg del vector indicador de luciferasa de luciérnaga y 0,08 µg del vector de control que contiene luciferasa de Renilla, pRL-TK (Promega). Para cada pocillo, se usaron oligonucleótidos de microARN (Dharmacon Research, Lafayette, CO) y oligonucleótidos antisentido o 25 mezclados (Ambion) a una concentración de 10 nM. Las actividades de luciferasa de luciérnaga y Renilla se midieron consecutivas a las 24 horas después de la transfección usando ensayos de luciferasa dobles (Promega).

*Transferencia de Western para RB1*

30 Los niveles de proteína RB1 se cuantificaron usando un anticuerpo anti-RB1 monoclonal de ratón (Santa Cruz, CA) usando procedimientos convencionales para transferencia de Western. La normalización se realizó con anticuerpo anti Actina monoclonal de ratón (Sigma).

*Resultados*

35 Es necesario entender la importancia funcional de la desregulación del microARN en cáncer. En tumores sólidos, parece que el acontecimiento de microARN más habitual es la ganancia de expresión, mientras que la pérdida de expresión en cáncer es un acontecimiento más limitado, y más específico de tejido. Los inventores usaron un enfoque consecuente de tres etapas en el siguiente orden: en primer lugar, predicción informática de dianas, 40 después ensayo de luciferasa para la primera validación de dianas relevantes para cáncer y, finalmente, correlación de tumor *ex vivo* entre la expresión del miARN (por microserie) y expresión de proteína diana (por transferencia de Western) para un par de interacción miARN:ARNm específico. Las dianas relevantes para miARN de cáncer podrían ser genes de cáncer recesivos (por ejemplo, supresores de tumores) o dominantes (por ejemplo, oncogenes). Para 45 ensayar la hipótesis de que los microARN que se desregulan en tumores sólidos se dirigen a oncogenes o supresores de tumores conocidos, las dianas predichas para estos miARN se determinaron usando Target-Scan, una base de datos de dianas de microARN de UTR 3' conservadas (Lewis, B. P., *et al.*, Cell 120: 15-20 (2005)). TargetScan contenía 5.121 predicciones para 18 miARN que están desregulados en tumores sólidos, en las 22.402 predicciones totales (26,5 %). Se predijeron ciento quince de 263 (44 %) genes de cáncer bien conocidos como 50 dianas para estos 18 miARN (Tabla 15). Debido a que un alto porcentaje de genes de cáncer son dianas de miR que están desregulados en tumores sólidos, es poco probable que estas predicciones se deban a la casualidad (P<0,0001 en ensayo exacto de Fisher).

Las predicciones informáticas para tres genes de cáncer diferentes, Retinoblastoma (Rb), receptor de TGF-beta-2 (TGFBR2) y gen de adenoma pleiomórfico 1 (PLAG1), se confirmaron experimentalmente por ensayos *in vitro*. 55 Usando un ensayo de indicador de luciferasa, tres microARN ensayados (miR-106a, miR-20a y miR-26a-1) provocaron una reducción significativa de la traducción de proteínas en relación con los oligoARN de control mezclados en células MEG-01 transfectadas (FIGURA 6). Se descubrió, por ejemplo, que las UTR 3' de retinoblastoma interaccionaban funcionalmente con miR-106a. La importancia biológica de esta interacción miARN:ARNm se refuerza por informes previos que muestran que el gen de Rb1 se transcribe de forma normal en 60 cánceres de colon, mientras que diversas fracciones de células no expresan proteína Rb1 (Ali, A.A., *et al.*, FASEB J. 7: 931-937 (1993)). Este hallazgo sugiere la existencia de un mecanismo postranscripcional para regular Rb1 que podría explicarse por sobreexpresión de miR-106a conjunta en carcinoma de colon (FIGURA 4). Además, miR-20a está regulado negativamente en cáncer de mama (FIGURA 4) y la proteína TGFBR2 se expresa en el epitelio de células de cáncer de mama (Buck, M. B., *et al.*, Clin. Cancer Res. 10: 491-498 (2004)). Por el contrario, la 65 sobreexpresión de miR-20a en cáncer de colon puede representar un mecanismo nuevo para regular negativamente TGFBR2, además de inactivación mutacional (Biswas, S., *et al.*, Cancer Res. 64: 687-692 (2004)).

Finalmente, se ensayó un conjunto de muestras de paciente para verificar si la expresión de la proteína RB1 se correlacionaba con la expresión de *miR-106a* (FIGURA 5 y FIGURA 6B). Como se esperaba, en muestras de tumor gástrico, de próstata y de pulmón RB1 estaba regulado negativamente (con respecto al normal emparejado) y se descubrió que *miR-106a* estaba sobreexpresado, mientras que en muestras de tumor de mama, donde *miR-106a* está ligeramente regulado negativamente (FIGURA 5 y FIGURA 6B), RB1 se expresa a niveles ligeramente mayores que en el control normal emparejado.

Estas pruebas experimentales refuerzan la hipótesis de que genes clave del cáncer están regulados por expresión aberrante en miR en cánceres sólidos. Estos datos añaden nuevos ejemplos a la lista de microARN con importantes dianas de genes de cáncer, como se ha mostrado previamente por Johnsson *et al.* (Johnson, S. M., *et al.*, Cell 120: 635-647 (2005)) para la interacción let-7:Ras, O'Donnell *et al.* (O'Donnell, K. A., *et al.*, Nature 435: 839-843 (2005)) para la interacción miR-17-5p:cMyc, y Cimmino *et al.* (Cimmino, A., *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 102: 13944-13949 (2005)) para la interacción miR-16:Bcl2. Notablemente, miR-17-5p y miR-16 son miembros del distintivo de cáncer sólido de miARN descrito en la presente memoria.

Tabla 15. Oncogenes y genes supresores de tumores predichos por TargetScanS como dianas de microARN del subconjunto de cáncer exhaustivo.\*

Gen de miARN	Nombre del gen	Descripción del gen
miR-26a, miR-146	ABL2	homólogo de oncogén viral de leucemia murina de Abelson v-abl 2 (arg, gen relacionado con Abelson)
miR-107	AF5q31	gen fusionado con ALL1 de 5q31
miR-20, miR-125b	AKT3	homólogo de oncogén viral de timoma marino v-akt 3
miR-26a, miR-155 miR-125b	APC	poliposis adenomatosa de colon
miR-26a, miR-218	ARHGEF12	factor de intercambio de nucleótidos de guanina de RHO (GEF) 12 (LARG)
miR-107, miR-221	ARNT	translocador nuclear de receptores de hidrocarburos de arilo
miR-192	ATF1	factor de transcripción activador 1
miR-26a	ATM	ataxia telangiectasia mutada (incluye grupos de complementación A, C y D)
miR-24	AXL	tirosina quinasa receptora de AXL
miR-26a, miR-107, miR-146, miR-155 miR-138, miR-92	BCL11A	CLL de linfocitos B/linfoma 11A
miR-20	BCL11B	CLL de linfocitos B/linfoma 11B (CTIP2)
miR-21	BCL2	CLL de linfocitos B/linfoma 2
miR-26a, miR-26a miR-20,	BCL6	CLL de linfocitos B/linfoma 6 (proteína de dedo de cinc 51)
miR-92	BCL9	CLL de linfocitos B/linfoma 9
miR-26a, miR-223 miR-221, miR-125b	CBFB	subunidad beta del factor de unión al núcleo
miR-218	CCDC6	que contiene dominio superenrollado 6
miR-20	CCND1	ciclina D1 (PRAD1:adenomatosis paratiroidea 1)
miR-26a, miR-20	CCND2	ciclina D2
miR-26a, miR-107, miR-92	CDK6	quinasa dependiente de ciclina 6
miR-20	CDKN1A	inhibidor de quinasa dependiente de ciclina 1A (p21, Cip1)
miR-221, miR-92	CDKN1C	inhibidor de quinasa dependiente de ciclina 1C (p57, Kip2)
miR-24	CDX2	factor de transcripción de caja homeótica de tipo caudal 2
miR-92	CEBPA	CCAAT/proteína de unión potenciadora (C/EBP), alfa
miR-26a	CLTC	clatrina, polipéptido pesado (Hc)
miR-218	COL1A1	colágeno, tipo I, alfa 1
miR-26a	CREBBP	proteína de unión a CREB (CBP)
miR-20	CRK	homólogo del oncogén CT10 del virus del sarcoma aviar v-crk
miR-20	CSF1	factor estimulante de colonias 1(macrófagos)
miR-221, miR-192	DDX6	polipéptido 6 de la caja DEAD/H (Asp-Glu-Ala-Asp/His) (helicasa de ARN, 54 kD)
miR-138	DEK	oncogén DEK (unión a ADN)
miR-20	E2F1	factor de transcripción de E2F 1
miR-20	ELK3	ELK3, proteína de dominio ETS (proteína accesoria de SRF 2)
miR-24	ELL	gen de ELL (gen de leucemia rica en lisina 11-19)
miR-26a, miR-138	ERBB4	tipo homólogo de oncogén viral de leucemia eritroblástica aviar v-erb-a 4
miR-221, miR-155, miR-125b	ETS1	homólogo 1 del oncogén E26 de virus de eritroblastosis aviar v-ets
miR-20	ETV1	gen variante de ets 1
miR-125b	ETV6	gen variante de ets 6 (oncogén TEL)
miR-223	FAT	homólogo de supresor de tumores FAT ( <i>Drosophila</i> )



miR-223, miR-125b, miR-218	FGFR2	receptor de factor de crecimiento de fibroblastos 2
miR-92	FLI1	integración de virus de leucemia de Friend 1
miR-24, miR-20	FLT1	tirosina quinasa 1 relacionada con fins (factor de crecimiento endotelial vascular/receptor de factor de permeabilidad vascular)
miR-221	FOS	homólogo del oncogén viral de osteosarcoma murino v-fos
miR-92	FOXG1B	G1B de caja forkhead
miR-223	FOXO3A	03A de caja forkhead box
miR-125b	GOLGA5	autoantígeno de golgi, subfamilia a de golgina, 5 (PTC5)
miR-138	GPHN	gefirina (GPH)
miR-107, miR-223, miR-20, miR-218	HLF	factor de leucemia hepática
miR-26a, miR-107	HMGA1	gancho AT de grupo de alta movilidad 1
miR-20	HEXA13	A13 de caja homeótica
miR-92	HOXA9	A9 de caja homeótica
miR-125b	IRF4	factor regulador de interferón 4
miR-146, miR-20, miR-138	JAZF1	yuxtapuesto con otro gen de dedo de cinc 1
miR-92	JUN	homólogo del oncogén 17 del virus de sarcoma aviar v-jun
miR-155	KRAS	homólogo del oncogén viral de sarcoma de rata de Kirsten 2 v-Ki-ras 2
miR-218	LASP1	proteína LIM y SH3 1
miR-218	LHFP	compañero de fusión de HMGIC de lipoma
miR-125b, miR-218	LIFR	receptor de factor inhibidor de leucemia
miR-223	LMO2	dominio de LIM solamente 2 (tipo rombotina 1) (RBTN2)
miR-223, miR-155, miR-125b, miR-92	MAF	homólogo del oncogén de fibrosarcoma musculoponeurótico (aviar) v-maf
miR-92	MAP2K4	proteína quinasa quinasa activada por mitógeno 4
miR-146, miR-20	MAP3K8	proteína quinasa quinasa quinasa activada por mitógeno 8
miR-125b	MAX	proteína MAX
miR-218	MCC	mutada en cánceres colorrectales
miR-24	MEN1	neoplasia endocrina múltiple I
miR-138	MLLT6	leucemia mielóide/linfoide o de linaje mixto (homólogo de trithorax, <i>Drosophila</i> ) translocado a 6 (AF17)
miR-192	MSN	moesina
miR-24	MYB	homólogo del oncogén viral de mieloblastosis aviar v-myb
miR-107, miR-223, miR-146, miR-221, miR-155, miR-218	MYBL1	tipo homólogo de oncogén viral de mieloblastosis aviar v-myb 1
miR-107, miR-20	MYCN	derivado de neuroblastoma de oncogén relacionado con virus de mielocitomatosis aviar v-myc
miR-107, miR-92	MYH9	miosina, polipéptido pesado 9, no muscular
miR-24	MYST4	histona acetiltransferasa MYST (leucemia monocítica) 4 (MORF)
miR-20	NBL1	neuroblastoma, supresión de tumorigenicidad 1
miR-125b	NIN	nineína (proteína que interacciona con GSK3B)
miR-26a, miR-107	NKTR	secuencia de reconocimiento de tumor de citolítica natural
miR-92	NOTCH1	homólogo de Notch 1, asociado a translocación ( <i>Drosophila</i> ) (TAN1)
miR-24	NTRK3	tirosina quinasa neurotrófica, receptor, tipo 3
miR-125b	PCSK7	subtilisina de proproteína convertasa/quexina tipo 7
miR-24, miR-146	PER1	homólogo de periodo 1 ( <i>Drosophila</i> )
miR-146, miR-125b, miR-138, miR-155	PHOX2B	homeocaja de tipo emparejado 2b
miR-24, miR-26a	PICALM	proteína de ensamblaje de clatrina de unión a fosfatidilinositol (CALM)
miR-24, miR-26a, miR-21, miR-107, miR-20, miR-155	PIM1	oncogén pim-1
miR-24, miR-26a, miR-21, miR-107, miR-20, miR-155	PLAG1	gen de adenoma pleiomórfico 1
miR-218	RAB8A	RAB8A, miembro de la familia de oncogén RAS
miR-24, miR-221	RALA	homólogo A del oncogén viral de leucemia de simio v-ral (relacionado con ras)
miR-138	RARA	receptor de ácido retinoico, alfa
miR-20, miR-192	RB1	retinoblastoma 1 (incluyendo osteosarcoma)

miR-20, miR-20	RBL1 RBL2	tipo retinoblastoma 1 (p107) tipo retinoblastoma 2 (p130)
miR-155, miR-138 miR-20, miR-138	REL RHOC	homólogo de oncogén viral de reticuloendoteliosis aviar v-rel familia del gen homólogo de ras, miembro C
miR-20, miR-192	RUNX1	factor de transcripción relacionado con runt 1 (AML1)
miR-107, miR-223	SEPT6	septina 6
miR-146, miR-20, miR-125b	SET	translocación de SET
miR-21, miR-20, miR-155, miR-218	SKI	homólogo de oncogén viral de sarcoma aviar v-ski
miR-26a, miR-146	SMAD4	SMAD, homólogo 4 de madres contra DPP ( <i>Drosophila</i> )
miR-155	SPI1	oncogén de integración proviral de virus formador de focos de bazo (SFFV) spi1
miR-125b	SS18	translocación de sarcoma sinovial, cromosoma 18
miR-107, miR-155	SUFU	supresor de homólogo fusionado ( <i>Drosophila</i> )
miR-92	TAF-15	ARN polimerasa II TAF15, factor asociado a proteína de unión a caja TATA (TBP), 68 kDa
miR-26a, miR-221, miR-138	TCF12	factor de transcripción 12 (HLF4, factores de transcripción de hélice-bucle-hélice 4)
miR-21, miR-20	TGFBR2	factor de crecimiento transformante, receptor beta II (70-80 kD)
miR-24, miR-26a, miR-92	TOP1	topoisomerasa (ADN) I
miR-138	TPM4	tropomiosina 4
miR-120	TRIP11	factor de interacción con el receptor de hormona tiroidea 11
miR-92	TSC1	esclerosis tuberosa 1
miR-20	TSG101	gen de susceptibilidad tumoral 101
miR-20	TUSC2	candidato supresor de tumores 2
miR-24	VAV1	oncogén vav 1
miR-125b	VAV2	oncogén vav 2
miR-107	WHSC1	candidato de síndrome de Wolf-Hirschhorn 1 (MMSET)
miR-138	WHSC1L1	tipo candidato 1 de síndrome de Wolf-Hirschhorn 1 (NSD3)
miR-26a	WNTSA	familia del sitio de integración de MMTV de tipo wingless, miembro 5A
miR-26a, miR-20, miR-125b	YES1	homólogo del oncogén viral de sarcoma de Yamaguchi 1 v-yes-1
miR-107, miR-221	ZNF198	proteína de dedo de cinc 198
miR-218	ZNFN1A1	proteína de dedo de cinc, subfamilia 1A, 1 (Ikaros)

\* - Los genes de cáncer conocidos (por ejemplo, supresores de tumores, oncogenes) comprenden los identificados en el Censo de Genes de Cáncer en [www.sanger.ac.uk/genetics/CGP/Census](http://www.sanger.ac.uk/genetics/CGP/Census) o presentados por OMIM en [www.ncbi.nlm.nih.gov](http://www.ncbi.nlm.nih.gov).

Aunque la presente invención se ha mostrado particularmente y se ha descrito con referencia a realizaciones preferidas de la misma, se entenderá por los expertos en la materia que pueden realizarse diversos cambios en la forma y detalles de la misma sin alejarse de la invención abarcada por las reivindicaciones adjuntas.

5

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> CROCE, CARLO M.  
CALIN, GEORGE A.  
VOLINIA, STEFANO

10

<120> MÉTODOS BASADOS EN MICRO ARN Y COMPOSICIONES PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE CÁNCERES SÓLIDOS

15

<130> 1-28349

<140> 12/160.061  
<141> 03-01-2008

20

<150> PCT/US07/000159  
<151> 03-01-2007  
<150> 60/756.585  
<151> 05-01-2006

	<160> 498		
	<170> PatentIn versión 3.5		
5	<210> 1		
	<211> 90		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
10	<400> 1		
	<b>cacuguggga ugagguagua gguuguauag uuuuaggguc acaccacca cugggagaua</b>	<b>60</b>	
	<b>acuaaacaau cuacugucuu uccuaacgug</b>	<b>90</b>	
15	<210> 2		
	<211> 72		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
20	<400> 2		
	<b>agguugaggu aguagguugu auaguuuaga auuacaucua gggagauaac uguacagccu</b>	<b>60</b>	
	<b>ccuagcuuuc cu</b>	<b>72</b>	
25	<210> 3		
	<211> 74		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
30	<400> 3		
	<b>gggugaggua guagguugua uaguuuuggg cucugcccug cuaugggaua acuaaacaau</b>	<b>60</b>	
	<b>cuacugucuu uccu</b>	<b>74</b>	
35	<210> 4		
	<211> 107		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
40	<400> 4		
	<b>gugacugcau gcucccaggu ugagguagua gguuguauag uuuaagaaua cacaagggag</b>	<b>60</b>	
	<b>auaacuguaac agccuccuag cuuuccuugg gucuuugcacu aaacaac</b>	<b>107</b>	
45	<210> 5		
	<211> 85		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
50	<400> 5		
	<b>ggcgggguga gguaguaggu uguuguguuu cagggcagug auguugcccc ucggaagaua</b>	<b>60</b>	
	<b>acuaaacaac cuacugccuu cccug</b>	<b>85</b>	
50	<210> 6		
	<211> 84		
	<212> ARN		

ES 2 525 584 T3

	<213> Homo sapiens		
	<400> 6		
	<b>gcauccgggu ugagguagua gguuguaugg uuuagaguua caccuggga guaacugua</b>	<b>60</b>	
5	<b>caaccuucua gcuuuccuug gagg</b>	<b>84</b>	
	<210> 7		
	<211> 87		
10	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
	<400> 7		
	<b>ccuaggaaga gguaguaggu ugcuauguuu uagggcaggg auuuugccca caaggaggua</b>	<b>60</b>	
15	<b>acuauacgac cugcugccuu ucuuagg</b>	<b>87</b>	
	<210> 8		
	<211> 85		
	<212> ARN		
20	<213> Homo sapiens		
	<400> 8		
	<b>cuaggaagag guaguaguuu gcauaguuuu agggcaaga uuuugccac aaguaguug</b>	<b>60</b>	
	<b>cuauacgacc ugcagccuu uguag</b>	<b>85</b>	
25	<210> 9		
	<211> 85		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
30	<400> 9		
	<b>cuggcugagg uaguaguuuug ugcuguuggu cggguuguga cauugcccg uguggagaua</b>	<b>60</b>	
	<b>acugcgcaag cuacugccuu gcuag</b>	<b>85</b>	
35	<210> 10		
	<211> 79		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
40	<400> 10		
	<b>cccgggcuga gguaggagggu uguauaguug aggaggacac ccaaggagau cacuauacgg</b>	<b>60</b>	
	<b>ccuccuagcu uccccagg</b>	<b>79</b>	
45	<210> 11		
	<211> 87		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
	<400> 11		

	<b>ucagagugag guaguagauu guauaguugu gggguaguga uuuuaccug uucaggagau</b>	<b>60</b>
	<b>aacuaaaca ucuauugccu ucccuga</b>	<b>87</b>
5	<210> 12 <211> 89 <212> ARN <213> Homo sapiens	
	<400> 12	
	<b>cugugggaug agguaguaga uuguauaguu guggguagu gauuuacc uguucaggag</b>	<b>60</b>
10	<b>auaacuaac aaucuauugc cuuccuga</b>	<b>89</b>
15	<210> 13 <211> 85 <212> ARN <213> Homo sapiens	
	<400> 13	
	<b>cugugggaug agguaguaga uuguauaguu uuagggucau accccaucu ggagauaacu</b>	<b>60</b>
20	<b>auacagucua cugucuucc cacgg</b>	<b>85</b>
25	<210> 14 <211> 108 <212> ARN <213> Homo sapiens	
	<400> 14	
	<b>uugccugauu ccaggcugag guaguaguuu guacaguug agggucuaug auaccacccg</b>	<b>60</b>
30	<b>guacaggaga uaacuguaca ggccacugcc uugccaggaa cagcgcgc</b>	<b>108</b>
35	<210> 15 <211> 85 <212> ARN <213> Homo sapiens	
	<400> 15	
	<b>cuggcugagg uaguaguug ugcuguuggu cggguuguga cauugcccgc uguggagaua</b>	<b>60</b>
40	<b>acugcgaag cuacugccuu gcuag</b>	<b>85</b>
45	<210> 16 <211> 85 <212> ARN <213> Homo sapiens	
	<400> 16	
	<b>accuacucag aguacauacu ucuuuangua ccuauugaa cauacaugc uauggaugu</b>	<b>60</b>
50	<b>aaagaaguau guauuuuugg uaggc</b>	<b>85</b>
	<210> 17 <211> 108 <212> ARN	

ES 2 525 584 T3

	<213> Homo sapiens		
	<400> 17		
		<b>cagcuaacaa cuuaguaaau ccuacucaga guacauacuu cuuuuanguac ccuauugaac</b>	<b>60</b>
5		<b>auacaaugcu auggaaugua aagaaguau uuuuuuuggu aggcaaua</b>	<b>108</b>
	<210> 18		
	<211> 85		
10	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
	<400> 18		
		<b>gccugcuugg gaaacauacu uuuuuauaug ccuauugga ccugcuaagc uauuggaugu</b>	<b>60</b>
15		<b>aaagaaguau guaucucagg ccggg</b>	<b>85</b>
	<210> 19		
	<211> 71		
	<212> ARN		
20	<213> Homo sapiens		
	<400> 19		
		<b>ugggaaacau acuucuuuau augcccauau ggaccugcua agcuauugga uguaaagaag</b>	<b>60</b>
		<b>uauguaucuc a</b>	<b>71</b>
25	<210> 20		
	<211> 85		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
30	<400> 20		
		<b>accuacucag aguacauacu uuuuuangua ccuauugga cauacaauugc uauuggaugu</b>	<b>60</b>
		<b>aaagaaguau guuuuuuugg uaggc</b>	<b>85</b>
	<210> 21		
35	<211> 108		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
	<400> 21		
40		<b>uggauguugg ccuaguucug uguggaagac uagugauuuu guuguuuuuu gauaacuaaa</b>	<b>60</b>
		<b>ucgacaacaa aaucacaguc gccauauggc acaggccaug ccucuaca</b>	<b>108</b>
	<210> 22		
45	<211> 110		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
	<400> 22		
		<b>uuggauguug gccuaguucu guguggaaga cuagugauuu uguuguuuuu agauaacuaa</b>	<b>60</b>
50		<b>aucgacaaca aaucacaguc ugccauaugg cacaggccaug gccucuacag</b>	<b>110</b>

ES 2 525 584 T3

	<210> 23		
	<211> 110		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
5	<400> 23		
	<b>cuggauacag aguggaccgg cuggccccc</b>	<b>cau cuggaagacu agugauuuug uuguugucuu</b>	<b>60</b>
	<b>acugcgcuca acaacaaauc ccagucuacc</b>	<b>uaauggugcc agccaucgca</b>	<b>110</b>
10	<210> 24		
	<211> 110		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
15	<400> 24		
	<b>agauuagagu ggcugugguc uagugcugug</b>	<b>uggaagacua gugauuuugu uguucugaug</b>	<b>60</b>
	<b>uacuaccgaca acaagucaca gccggccuca</b>	<b>uagcgcagac ucccuucgac</b>	<b>110</b>
20	<210> 25		
	<211> 89		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
25	<400> 25		
	<b>cggggguuggu uguuauuuuu gguuaucuag</b>	<b>cuguaugagu gguguggagu cuucauaaag</b>	<b>60</b>
	<b>cuagauaacc gaaaguaaaa auaacccca</b>		<b>89</b>
30	<210> 26		
	<211> 87		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
35	<400> 26		
	<b>ggaagcgagu uguuauuuuu gguuaucuag</b>	<b>cuguaugagu guauuggucu ucauaaagcu</b>	<b>60</b>
	<b>agauaaccga aaguaaaaac uccuuca</b>		<b>87</b>
40	<210> 27		
	<211> 90		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
45	<400> 27		
	<b>ggaggccccgu uucucucuuu gguuaucuag</b>	<b>cuguaugagu gccacagagc cgucauaaag</b>	<b>60</b>
	<b>cuagauaacc gaaaguagaa augauucuca</b>		<b>90</b>
50	<210> 28		
	<211> 110		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
50	<400> 28		

	<b>gaucugucug ucuucugua auaccugua gaucogaau uguguaagga auuuuguggu</b>	<b>60</b>
	<b>cacaaaucg uaucuagggg aauauguagu ugacauaac acuccgcucu</b>	<b>110</b>
5	<210> 29 <211> 110 <212> ARN <213> Homo sapiens	
	<400> 29	
	<b>ccagagguug uaacguuguc uauauuacc cuguagaacc gaauuugugu gguaucgua</b>	<b>60</b>
10	<b>uagucacaga uucgauucua ggggaauua uggucgaugc aaaaacuca</b>	<b>110</b>
15	<210> 30 <211> 108 <212> ARN <213> Homo sapiens	
	<400> 30	
	<b>gcgcgaaugu guguuuaaa aaaauaaac cuuggagua aguagcagca cauaugguu</b>	<b>60</b>
20	<b>uguggauuuu gaaaaggugc aggccauuu gugcugccuc aaaaauac</b>	<b>108</b>
25	<210> 31 <211> 83 <212> ARN <213> Homo sapiens	
	<400> 31	
	<b>ccuuggagua aaguagcagc acuaauggu uuguggauuu ugaaaaggug caggccauu</b>	<b>60</b>
30	<b>ugugcugccu caaaaauaca agg</b>	<b>83</b>
35	<210> 32 <211> 64 <212> ARN <213> Homo sapiens	
	<400> 32	
	<b>cuguagcagc acaucauggu uuacaugcua cagucaagau gcgaaucau auuugcugcu</b>	<b>60</b>
40	<b>cuag</b>	<b>64</b>
45	<210> 33 <211> 98 <212> ARN <213> Homo sapiens	
	<400> 33	
	<b>uugaggccuu aaaguacugu agcagcacau caugguuuac augcuacagu caagaugcga</b>	<b>60</b>
50	<b>aucuuuuuu gcugcucuag aaauuaagg aaauucau</b>	<b>98</b>
	<210> 34 <211> 89 <212> ARN <213> Homo sapiens	



ES 2 525 584 T3

	<400> 34		
		<b>gucagcagug ccuuagcagc acguaaaau uggcguaag auucuaaaau uaucuccagu</b>	<b>60</b>
		<b>auaacugug cugcugaagu aagguugac</b>	<b>89</b>
5	<210> 35 <211> 81 <212> ARN <213> Homo sapiens		
10	<400> 35		
		<b>guuccacucu agcagcacgu aaauauuggc guagugaaau auauuuuuuu caccauuuu</b>	<b>60</b>
		<b>acugugcugc uuuaguguga c</b>	<b>81</b>
15	<210> 36 <211> 81 <212> ARN <213> Homo sapiens		
20	<400> 36		
		<b>gcagugccuu agcagcacgu aaauauuggc guuaagauuc uaaaauuauuc uccaguauuu</b>	<b>60</b>
		<b>acugugcugc ugaaguaagg u</b>	<b>81</b>
25	<210> 37 <211> 84 <212> ARN <213> Homo sapiens		
	<400> 37		
		<b>gucagaauaa ugucaaagug cuuacagugc agguagugau augugcaucu acugcaguga</b>	<b>60</b>
30		<b>aggcacuugu agcauuauagg ugac</b>	<b>84</b>
35	<210> 38 <211> 71 <212> ARN <213> Homo sapiens		
	<400> 38		
		<b>uguucuaagg ugcaucuagu gcagauagug aaguagauua gcaucuacug ccuaagugc</b>	<b>60</b>
40		<b>uccuucuggc a</b>	<b>71</b>
45	<210> 39 <211> 81 <212> ARN <213> Homo sapiens		
	<400> 39		
		<b>uuuuuguucu aaggugcauc uagugcagau agugaaguag auuagcaucu acugccuaa</b>	<b>60</b>
		<b>gugcuccuuc uggcauaaga a</b>	<b>81</b>
50	<210> 40		

ES 2 525 584 T3

	<211> 82 <212> ARN <213> Homo sapiens		
5	<400> 40		
	<b>gcaguccucu guuaguuug cauaguugca cuacaagaag aauguaguug ugcaaaucua</b>	<b>60</b>	
	<b>ugcaaaacug augguggccu gc</b>	<b>82</b>	
10	<210> 41 <211> 80 <212> ARN <213> Homo sapiens		
15	<400> 41		
	<b>caguccucug uuaguuuugc auaguugcac uacaagaaga auguaguugu gcaaaucua</b>	<b>60</b>	
	<b>gcaaaacuga ugguggccug</b>	<b>80</b>	
20	<210> 42 <211> 87 <212> ARN <213> Homo sapiens		
	<400> 42		
	<b>cacuguuua ugguuaguu ugcagguuug cauccagcug ugugauauuc ugcugugcaa</b>	<b>60</b>	
25	<b>auccaugcaa aacugacugu gguagug</b>	<b>87</b>	
30	<210> 43 <211> 96 <212> ARN <213> Homo sapiens		
	<400> 43		
	<b>acaauugcuac uuacaauuag uuuugcaggu uugcauuuca gcguauauau guauaugugg</b>	<b>60</b>	
35	<b>cugugcaaa ccaugcaaaa cugauuguga uaaugu</b>	<b>96</b>	
40	<210> 44 <211> 80 <212> ARN <213> Homo sapiens		
	<400> 44		
	<b>uucuaugguu aguuuugcag guuugcaucc agcuguguga uauucugcug ugcaaaucua</b>	<b>60</b>	
	<b>ugcaaaacug acugugguag</b>	<b>80</b>	
45	<210> 45 <211> 81 <212> ARN <213> Homo sapiens		
50	<400> 45		

ES 2 525 584 T3

	<b>uuacaauuag uuuugcaggu uugcauuuca gcguauauau guauaugugg cugugcaaa</b>	<b>60</b>
	<b>ccaugcaaaa cugauuguga u</b>	<b>81</b>
5	<210> 46 <211> 71 <212> ARN <213> Homo sapiens  <400> 46	
	<b>guagcacuaa agugcuuaua gugcagguag uguuuaguua ucuacugcau uaugagcacu</b>	<b>60</b>
10	<b>uaaaguacug c</b>	<b>71</b>
15	<210> 47 <211> 72 <212> ARN <213> Homo sapiens  <400> 47	
	<b>ugucggguag cuuaucaaac ugauugugac uguugaaucu cauggcaaca ccagucgaug</b>	<b>60</b>
	<b>ggcugucuga ca</b>	<b>72</b>
20	<210> 48 <211> 81 <212> ARN <213> Homo sapiens	
25	<400> 48	
	<b>accuugucgg guagcuuauc agacugaugu ugacuguuga aucucauggc aacaccaguc</b>	<b>60</b>
	<b>gaugggcugu cugacauuuu g</b>	<b>81</b>
30	<210> 49 <211> 85 <212> ARN <213> Homo sapiens	
35	<400> 49	
	<b>ggcugagccg caguaguucu ucaguggcaa gcuuuauguc cugacccagc uaaagcugcc</b>	<b>60</b>
	<b>aguugaagaa cuguugcccu cugcc</b>	<b>85</b>
40	<210> 50 <211> 73 <212> ARN <213> Homo sapiens  <400> 50	
	<b>ggccggcugg gguuccuggg gaugggauuu gcuuccuguc acaaaucaca uugccagga</b>	<b>60</b>
45	<b>uuuccaaccg acc</b>	<b>73</b>
50	<210> 51 <211> 97 <212> ARN <213> Homo sapiens	

ES 2 525 584 T3

	<400> 51		
		<b>cucaggugcu cuggcugcuu ggguuuccugg caugcugauu ugugacuuaa gauuzaaauc</b>	<b>60</b>
		<b>acaauugccag ggauuaccac gcaaccacga ccuuggc</b>	<b>97</b>
5	<210> 52 <211> 81 <212> ARN <213> Homo sapiens		
10	<400> 52		
		<b>ccacggccgg cugggguucc uggggauggg auuugcuucc ugucacaaau cacauugcca</b>	<b>60</b>
		<b>gggauuucca accgaccug a</b>	<b>81</b>
15	<210> 53 <211> 68 <212> ARN  <213> Homo sapiens		
20	<400> 53		
		<b>cuccggugcc uacugagcug auaucaguuc ucauuuuaca cacuggcuca guucagcagg</b>	<b>60</b>
		<b>aacaggag</b>	<b>68</b>
25	<210> 54 <211> 73 <212> ARN <213> Homo sapiens		
30	<400> 54		
		<b>cucugccucc cgugccuacu gagcugaaac acaguugguu uguguacacu ggcucaguuc</b>	<b>60</b>
		<b>agcaggaaca ggg</b>	<b>73</b>
35	<210> 55 <211> 81 <212> ARN <213> Homo sapiens		
40	<400> 55		
		<b>cccugggcuc ugccucccgu gccuacugag cugaaacaca guugguuugu guacacuggc</b>	<b>60</b>
		<b>ucaguucagc aggaacaggg g</b>	<b>81</b>
45	<210> 56 <211> 71 <212> ARN <213> Homo sapiens		
45	<400> 56		
		<b>cccuccggug ccuacugagc ugauaucagu ucucauuuuu cacacuggcu caguucagca</b>	<b>60</b>
		<b>ggaacagcau c</b>	<b>71</b>

ES 2 525 584 T3

	<210> 57 <211> 84 <212> ARN <213> Homo sapiens		
5	<400> 57		
	<b>ggccaguguu gagaggcga gacuuggga auugcuggac gcugcccugg gcauugcacu</b>	<b>60</b>	
	<b>ugucucgguc ugacagugcc ggcc</b>	<b>84</b>	
10	<210> 58 <211> 86 <212> ARN <213> Homo sapiens		
15	<400> 58		
	<b>aggccguggc cucguucaag uauccagga uaggcugugc aggucccaau ggccuauuu</b>	<b>60</b>	
	<b>gguaacuugc acggggacgc gggccu</b>	<b>86</b>	
20	<210> 59 <211> 77 <212> ARN <213> Homo sapiens		
25	<400> 59		
	<b>guggccucgu ucaaguaauc caggauaggc ugugcagguc ccaaugggcc uauucuuugu</b>	<b>60</b>	
	<b>uacuugcacg gggacgc</b>	<b>77</b>	
30	<210> 60 <211> 84 <212> ARN <213> Homo sapiens		
	<400> 60		
	<b>ggcugugggcu ggauucaagu auccaggau aggcuguuuc caucugugag gccuauuuu</b>	<b>60</b>	
35	<b>gauuacuugu uucuggaggc agcu</b>	<b>84</b>	
40	<210> 61 <211> 77 <212> ARN <213> Homo sapiens		
	<400> 61		
	<b>ccgggaccca guucaagua uucaggauag guugugugcu guccagccug uucuccaua</b>	<b>60</b>	
45	<b>cuuggcucgg ggaccgg</b>	<b>77</b>	
50	<210> 62 <211> 78 <212> ARN <213> Homo sapiens		
	<400> 62		

	<b>cugaggagca gggcuuagcu gcuugugagc aggguccaca ccaagucgug uucacagugg</b>	<b>60</b>
	<b>cuaaguuccg cccccag</b>	<b>78</b>
5	<210> 63 <211> 73 <212> ARN <213> Homo sapiens  <400> 63	
	<b>aggugcagag cuuagcugau uggugaacag ugauugguuu ccgcuuuguu cacaguggcu</b>	<b>60</b>
10	<b>aaguucugca ccu</b>	<b>73</b>
15	<210> 64 <211> 97 <212> ARN <213> Homo sapiens  <400> 64	
	<b>accucucuaa caaggugcag agcuuagcug auuggugaac agugauuggu uuccgcuuug</b>	<b>60</b>
	<b>uucacagugg cuaaguucug caccugaaga gaaggug</b>	<b>97</b>
20	<210> 65 <211> 80 <212> ARN <213> Homo sapiens	
25	<400> 65	
	<b>ccugaggagc agggcuuagc ugcuuugugag caggguccac accaagucgu guucacagug</b>	<b>60</b>
	<b>gcuaaguucc gccccccagg</b>	<b>80</b>
30	<210> 66 <211> 86 <212> ARN <213> Homo sapiens	
35	<400> 66	
	<b>gguccuugcc cucaaggagc ucacagucua uugaguuacc uuucugacuu ucccacuaga</b>	<b>60</b>
	<b>uugugagcuc cuggagggca ggcacu</b>	<b>86</b>
40	<210> 67 <211> 108 <212> ARN <213> Homo sapiens	
45	<400> 67	
	<b>ccuucuguga ccccuuagag gaugacugau uucuuuuggu guucagaguc aauauuuuu</b>	<b>60</b>
	<b>ucuagcacca ucugaaaucg guuauaauga uuggggaaga gcaccaug</b>	<b>108</b>
50	<210> 68 <211> 64 <212> ARN	

ES 2 525 584 T3

	<213> Homo sapiens		
	<400> 68		
	<b>augacugauu uuuuuuggug uucagaguca auauuuuuu cuagcaccu cugaaucgg</b>	<b>60</b>	
5	<b>uuau</b>	<b>64</b>	
	<210> 69		
	<211> 81		
10	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
	<400> 69		
	<b>cuucaggaag cugguuuacu auggugguuu aguuuuuuu agugauuguc uagcaccuu</b>	<b>60</b>	
	<b>ugaaucagu guucuuuggg g</b>	<b>81</b>	
15			
	<210> 70		
	<211> 81		
	<212> ARN		
20	<213> Homo sapiens		
	<400> 70		
	<b>cuucuggaag cugguuucac auggugguuu aguuuuuuc aucuuuguau cuagcaccu</b>	<b>60</b>	
	<b>uugaaucag uguuuuagga g</b>	<b>81</b>	
25			
	<210> 71		
	<211> 110		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
30	<400> 71		
	<b>accacuggcc caucucuuc acaggcugac cgauuucucc ugguguucag agucuguuu</b>	<b>60</b>	
	<b>ugucuagcac cauuugaaau cgguuanguu guagggggaa aagcagcagc</b>	<b>110</b>	
35			
	<210> 72		
	<211> 71		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
	<400> 72		
40			
	<b>ggacuguaa acauccucga cuggaagcug ugaagccaca gaugggcuu cagucggaug</b>	<b>60</b>	
	<b>uuugcagcug c</b>	<b>71</b>	
45			
	<210> 73		
	<211> 60		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
	<400> 73		
50	auguaacau ccuacacuca gcuguaauac auggauuggc uggaggugg auguuacgu	60	
	<210> 74		
	<211> 88		
	<212> ARN		

	<213> Homo sapiens		
	<400> 74		
	<b>accaaguuuc aguucaugua aacauccuac acucagcugu aaaucaugga uggcuggga</b>	<b>60</b>	
5	<b>gguggauguu uacuucagcu gacuugga</b>	<b>88</b>	
	<210> 75		
	<211> 72		
10	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
	<400> 75		
	<b>agauacugua aacauccuac acucucagcu guggaaagua agaaagcugg gagaaggcug</b>	<b>60</b>	
15	<b>uuuacucuuu cu</b>	<b>72</b>	
	<210> 76		
	<211> 70		
	<212> ARN		
20	<213> Homo sapiens		
	<400> 76		
	<b>guuguuguaa acauccccga cuggaagcug uaagacacag cuaagcuuuc agucagaugu</b>	<b>60</b>	
	<b>uugcugcuac</b>	<b>70</b>	
25	<210> 77		
	<211> 64		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
30	<400> 77		
	<b>cuguaaacau ccuugacugg aagcuguaag guguucagag gagcuuucag ucggauguuu</b>	<b>60</b>	
	<b>acag</b>	<b>64</b>	
35	<210> 78		
	<211> 71		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
40	<400> 78		
	<b>ggagaggagg caaugcug gcuaugcugu ugaacuggga accugcuauug ccaacauuuu</b>	<b>60</b>	
	<b>gccaucuuuc c</b>	<b>71</b>	
45	<210> 79		
	<211> 70		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
	<400> 79		
	<b>ggagauuuug cacuuacua aguugcaugu ugucacggcc ucaaugcaau uuagugugug</b>	<b>60</b>	
50	<b>ugauuuuuuc</b>	<b>70</b>	



ES 2 525 584 T3

	<210> 80		
	<211> 110		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
5	<400> 80		
	<b>ggggggccgag agagggcgggc ggccccgcgg ugcauugcug uugcauugca cgugugugag</b>	<b>60</b>	
	<b>gcgggugcag ugccucggca gugcagcccg gagccggccc cuggcaccac</b>	<b>110</b>	
10	<210> 81		
	<211> 88		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
15	<400> 81		
	<b>accaaguuuu aguucaugua aacauccuac acucagcugu aauacaugga uuggcuggga</b>	<b>60</b>	
	<b>gguggauguu uacuucageu gacuugga</b>	<b>88</b>	
20	<210> 82		
	<211> 69		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
25	<400> 82		
	<b>cuguggugca uuguaguugc auugcauguu cuggugguac ccaugcaaug uuuccacagu</b>	<b>60</b>	
	<b>gcaucacag</b>	<b>69</b>	
30	<210> 83		
	<211> 110		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
	<400> 83		
	<b>ggccagcugu gaguguuucu uuggcagugu cuuagcuggu uguugugagc aauaguaagg</b>	<b>60</b>	
	<b>aagcaaucag caaguauacu gcccuagaag ugcugcacgu uguggggccc</b>	<b>110</b>	
35			
40	<210> 84		
	<211> 84		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
	<400> 84		
	<b>gugcucgguu uguaggcagu gucauuagcu gauuguacug uggugguuac aaucacuaac</b>	<b>60</b>	
	<b>uccacugcca ucaaaacaag gcac</b>	<b>84</b>	
45			
50	<210> 85		
	<211> 77		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
	<400> 85		

	<b>agucuaguuu cuaggcagug uaguuagcug auugcuauu quaccaauca cuaaccacac</b>	<b>60</b>
	<b>ggccagguaa aaagauu</b>	<b>77</b>
5	<210> 86 <211> 82 <212> ARN <213> Homo sapiens	
	<400> 86	
	<b>ucagaauuuu gucaaagugc uuacagugca gguagugaua ugugcaucua cugcagugaa</b>	<b>60</b>
10	<b>ggcacuugua gcauuuggu ga</b>	<b>82</b>
15	<210> 87 <211> 78 <212> ARN <213> Homo sapiens	
	<400> 87	
	<b>cuuucuaacac agguugggau cggugcaau gcuguguuuc uguaugguau ugcacuuguc</b>	<b>60</b>
20	<b>ccggccuguu gaguuugg</b>	<b>78</b>
25	<210> 88 <211> 75 <212> ARN <213> Homo sapiens	
	<400> 88	
	<b>ucauuccugg guggggauuu guugcauuac uuguguuua uauaaaguu ugcacuuguc</b>	<b>60</b>
	<b>ccggccugug gaaga</b>	<b>75</b>
30	<210> 89 <211> 80 <212> ARN <213> Homo sapiens	
35	<400> 89	
	<b>cugggggguc caaagugcug uucgugcagg uagugugauu acccaaccua cugcugagcu</b>	<b>60</b>
	<b>agcacuuccc gagccccgg</b>	<b>80</b>
40	<210> 90 <211> 81 <212> ARN <213> Homo sapiens	
45	<400> 90	
	<b>aacacagugg gcacucaaua aaugucuguu gaaugaaa gcguuacauu caacggguau</b>	<b>60</b>
	<b>uuauugagca cccacucugu g</b>	<b>81</b>

	<210> 91		
	<211> 78		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
5	<400> 91		
	<b>uggccgauuu uggcacuagc acauuuuugc uugugucucu ccgcucugag caaucaugug</b>	<b>60</b>	
	<b>cagugccaau augggaaa</b>	<b>78</b>	
10	<210> 92		
	<211> 80		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
15	<400> 92		
	<b>gugagcgcacu guaaacaucc ucgacuggaa gcugugaagc cacagauggg cuuucagucg</b>	<b>60</b>	
	<b>gauguuugca gcugccuacu</b>	<b>80</b>	
20	<210> 93		
	<211> 80		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
25	<400> 93		
	<b>gugagguagu aaguuguaau guuguggggg agggauauua ggccccauu agaagauaac</b>	<b>60</b>	
	<b>uauacaacuu acuaauuucc</b>	<b>80</b>	
30	<210> 94		
	<211> 70		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
	<400> 94		
	<b>ggcaccacc cguagaaccg accuugcggg gccuucgccg cacacaagcu cgugucugug</b>	<b>60</b>	
35	<b>gguccguguc</b>	<b>70</b>	
40	<210> 95		
	<211> 81		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
	<400> 95		
	<b>cccauuggca uaaaccgga gauccgaucu uguggugaag uggaccgcac aagcucgcuu</b>	<b>60</b>	
45	<b>cuaugggucu gugucagugu g</b>	<b>81</b>	
50	<210> 96		
	<211> 108		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
	<400> 96		

ES 2 525 584 T3

	<b>aagagagaag auauugaggc cuguugccac aaacccguag auccgaacuu gugguauuag</b>	<b>60</b>
	<b>uccgcacaag cuuguaucua uagguaugug ucuguuaggc aaucucac</b>	<b>108</b>
5	<210> 97 <211> 80 <212> ARN <213> Homo sapiens  <400> 97	
	<b>ccuguugcca caaacccgua gauccgaacu ugugguauua guccgcacaa gcuuguaucu</b>	<b>60</b>
10	<b>auagguaugu gucuguuagg</b>	<b>80</b>
15	<210> 98 <211> 110 <212> ARN <213> Homo sapiens  <400> 98	
	<b>aggcugcccu ggcucaguua ucacagugcu gaugcugucu auucuaaagg uacaguacug</b>	<b>60</b>
20	<b>ugauaacuga aggauggcag ccaucuuacc uuuccaucaga ggagccucac</b>	<b>110</b>
25	<210> 99 <211> 57 <212> ARN <213> Homo sapiens  <400> 99 ucaguuauc cagugcugau gcuguccauu cuaaagguac aguacuguga uacuga 57	
30	<210> 100 <211> 75 <212> ARN <213> Homo sapiens  <400> 100	
35	<b>ugcccuggcu caguuaucac agugcugaug cugucuauuc uaaagguaca guacugugau</b>	<b>60</b>
	<b>aacugaagga uggca</b>	<b>75</b>
40	<210> 101 <211> 79 <212> ARN <213> Homo sapiens  <400> 101	
	<b>acuguccuuu uucgguauc augguaccga ugcuguauau cugaaaggua caguacugug</b>	<b>60</b>
45	<b>auaacugaag aaugguggu</b>	<b>79</b>
50	<210> 102 <211> 75 <212> ARN <213> Homo sapiens  <400> 102	

	<b>uguccuuuuu cgguuaucau gguaccgaug cuguauaucu gaaagguaca guacugugau</b>	<b>60</b>
	<b>aacugaagaa uggug</b>	<b>75</b>
5	<210> 103 <211> 81 <212> ARN <213> Homo sapiens  <400> 103	
	<b>cuucuggaag cugguuucac augguggcuu agauuuuucc aucuuuguau cuagcaccau</b>	<b>60</b>
10	<b>uugaaaucag uguuuuagga g</b>	<b>81</b>
15	<210> 104 <211> 81 <212> ARN <213> Homo sapiens  <400> 104	
	<b>cuucaggaag cugguuucau augguggruu agauuuuuuu agugauuguc uagcaccauu</b>	<b>60</b>
20	<b>ugaaaucagu guucuuugggg g</b>	<b>81</b>
25	<210> 105 <211> 78 <212> ARN <213> Homo sapiens  <400> 105	
	<b>uugugcuuuc agcuucuuua cagugcugcc uuguagcauu caggucaagc aacauuguac</b>	<b>60</b>
30	<b>agggcuauga aagaacca</b>	<b>78</b>
35	<210> 106 <211> 78 <212> ARN <213> Homo sapiens  <400> 106	
	<b>uacugcccuc ggcuuuuua cagugcugcc uuguugcaua uggaucaagc agcauuguac</b>	<b>60</b>
40	<b>agggcuauga aggcauug</b>	<b>78</b>
45	<210> 107 <211> 78 <212> ARN <213> Homo sapiens  <400> 107	
	<b>aaaugucaga cagcccucg acugguguug ccaugagauu caacagucua caucagucug</b>	<b>60</b>
	<b>auaagcuacc cgacaagg</b>	<b>78</b>
	<210> 108 <211> 81	

ES 2 525 584 T3

	<212> ARN <213> Homo sapiens		
	<400> 108		
5		<b>ugugcaucgu ggucaaaugc ucagacuccu gugguggcug cucaugcacc acggauguuu</b>	<b>60</b>
		<b>gagcaugugc uacggugucu a</b>	<b>81</b>
	<210> 109 <211> 81 <212> ARN <213> Homo sapiens		
10		<b>ugugcaucgu ggucaaaugc ucagacuccu gugguggcug cuuauugcacc acggauguuu</b>	<b>60</b>
		<b>gagcaugugc uauugugucu a</b>	<b>81</b>
15			
	<210> 110 <211> 81 <212> ARN <213> Homo sapiens		
20		<b>ccuugggccau guaaaagugc uuacagugca gguagcuuuu ugagaucuac ugcaauguaa</b>	<b>60</b>
		<b>gcacuucuaa cauuaccaug g</b>	<b>81</b>
25			
	<210> 111 <211> 82 <212> ARN <213> Homo sapiens		
30		<b>ccugccgggg cuaaagugcu gacagugcag auaguggucc ucuccgugcu accgcacugu</b>	<b>60</b>
		<b>ggguacuugc ugcuccagca gg</b>	<b>82</b>
35			
	<210> 112 <211> 81 <212> ARN <213> Homo sapiens		
40		<b>cucucugcuu ucagcuucu uacagugug ccuuguggca uggaguucua gcagcauugu</b>	<b>60</b>
		<b>acagggcuau caaagcacag a</b>	<b>81</b>
45			
	<210> 113 <211> 90 <212> ARN <213> Homo sapiens		
50			
	<400> 113		

ES 2 525 584 T3

	<b>acacugcaag aacaauaagg auuuuaggg gcauuugac ugagucagaa aacacagcug</b>	<b>60</b>
	<b>ccccugaaag ucccucuuu uucuuugcugu</b>	<b>90</b>
5	<210> 114 <211> 80 <212> ARN <213> Homo sapiens  <400> 114	
	<b>acugcaagag caauaaggau uuuuaggggc auuugauag uggauggaa acacaucugc</b>	<b>60</b>
10	<b>ccccaaaagu ccucuuuuu</b>	<b>80</b>
15	<210> 115 <211> 85 <212> ARN <213> Homo sapiens  <400> 115	
	<b>ccuuagcaga gcuguggagu gugacaaugg uguuuguguc uaaacuauc aacgccaua</b>	<b>60</b>
20	<b>ucacacuaaa uagcuacugc uaggc</b>	<b>85</b>
25	<210> 116 <211> 66 <212> ARN <213> Homo sapiens  <400> 116	
	<b>agcuguggag ugugacaaug guguuugugu ccaaacuauc aaacgccauu aucacacuaa</b>	<b>60</b>
30	<b>auagcu</b>	<b>66</b>
35	<210> 117 <211> 61 <212> ARN <213> Homo sapiens  <400> 117	
	<b>acauuuuac uuuugguacg cgcugugaca cuucaaacuc guaccgugag uauaaugcg</b>	<b>60</b>
40	<b>c</b>	<b>61</b>
45	<210> 118 <211> 85 <212> ARN <213> Homo sapiens  <400> 118	
	<b>aggccucucu cuccguguuc acagcggacc uugauuuuaa uguccauaca auuaaggcac</b>	<b>60</b>
50	<b>gcggugaaug ccaagaaugg ggcug</b>	<b>85</b>
	<210> 119 <211> 110 <212> ARN	

ES 2 525 584 T3

	<213> Homo sapiens		
	<400> 119		
	<b>aucaagauua gaggcucugc ucuccguguu cacagcggac cuugauuuua ugucauacaa</b>	<b>60</b>	
5	<b>uuuaggcacg cggugaauugc caagagcggga gccuacggcu gcacuugaag</b>	<b>110</b>	
	<210> 120		
	<211> 87		
	<212> ARN		
10	<213> Homo sapiens		
	<400> 120		
	<b>ugagggcccc ucugcguguu cacagcggac cuugauuuua ugucauacaa uuuaggcac</b>	<b>60</b>	
	<b>gcgugaaug ccaagagagg cgccucc</b>	<b>87</b>	
15	<210> 121		
	<211> 68		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
20	<400> 121		
	<b>cucugcgugu ucacagcggga ccuugauuuua augucuauac auuuaggca cgcgugaau</b>	<b>60</b>	
	<b>gccaaagag</b>	<b>68</b>	
25	<210> 122		
	<211> 67		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
30	<400> 122		
	<b>cucuccgugu ucacagcggga ccuugauuuua augucauaca auuuaggcac gcgugaauug</b>	<b>60</b>	
	<b>ccaagag</b>	<b>67</b>	
35	<210> 123		
	<211> 86		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
40	<400> 123		
	<b>ugccagucuc uaggucccug agaccuuua accugugagg acauccaggg ucacagguga</b>	<b>60</b>	
	<b>gguucuuagg agccuggcgu cuggcc</b>	<b>86</b>	
45	<210> 124		
	<211> 65		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
	<400> 124		
	<b>ggucccugag accuuuaac cugugaggac auccaggguc acaggugagg uucuuaggag</b>	<b>60</b>	
50	<b>ccugg</b>	<b>65</b>	



ES 2 525 584 T3

	<210> 125		
	<211> 88		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
5	<400> 125		
	<b>ugcgcuccuc ucagucccug agacccuaac uugugauguu uaccguuuaa auccacgggu</b>	<b>60</b>	
	<b>uaggcucuug ggagcugcga gucgugcu</b>	<b>88</b>	
10	<210> 126		
	<211> 89		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
15	<400> 126		
	<b>accagacuuu uccuaguccc ugagaccua acuuugugagg uauuuuagua acaucacaag</b>	<b>60</b>	
	<b>ucaggcucuu gggaccuagg cggagggga</b>	<b>89</b>	
20	<210> 127		
	<211> 85		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
25	<400> 127		
	<b>cgcuggcgcac gggacauuau uacuuuuggu acgcgcugug acacuucaaa cucguaccgu</b>	<b>60</b>	
	<b>gaguaaauau gcgccgucca cggca</b>	<b>85</b>	
30	<210> 128		
	<211> 61		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
	<400> 128		
	<b>acauuauuac uuuugguacg cgcugugaca cuucaaacuc guaccgugag uauuaaugcg</b>	<b>60</b>	
35	<b>c</b>	<b>61</b>	
40	<210> 129		
	<211> 97		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
	<400> 129		
	<b>ugugaucacu gucuccagcc ugcugaagcu cagagggcuc ugauucagaa agaucaucgg</b>	<b>60</b>	
45	<b>auccgucuga gcuuggcugg ucggaagucu caucauc</b>	<b>97</b>	
50	<210> 130		
	<211> 70		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
	<400> 130		

ES 2 525 584 T3

	<b>ccagccugcu gaagcucaga gggcucugau ucagaaagau caucggaucc gucugagcuu</b>	<b>60</b>
	<b>ggcuggucgg</b>	<b>70</b>
5	<210> 131 <211> 82 <212> ARN <213> Homo sapiens	
	<400> 131	
	<b>ugagcuguug gauucggggc cguagcacug ucugagaggu uuacauuucu cacagugaac</b>	<b>60</b>
10	<b>cggucucuuu uucagcugcu uc</b>	<b>82</b>
15	<210> 132 <211> 110 <212> ARN <213> Homo sapiens	
	<400> 132	
	<b>gccccggcagc cacugugcag ugggaagggg gggccgauaca cuguacgaga gugaguagca</b>	<b>60</b>
20	<b>ggucucacag ugaaccgguc ucuuucccua cugugucaca cuccuaaugg</b>	<b>110</b>
25	<210> 133 <211> 70 <212> ARN <213> Homo sapiens	
	<400> 133	
	<b>guuggauucg gggccguagc acugucugag agguuuacau uucucacagu gaaccggucu</b>	<b>60</b>
30	<b>cuuuucagc</b>	<b>70</b>
35	<210> 134 <211> 74 <212> ARN <213> Homo sapiens	
	<400> 134	
	<b>uggaucuuuu ugccggucugg gcuugcuguu ccucucaaca guagucagga agcccuuacc</b>	<b>60</b>
40	<b>ccaaaaagua ucua</b>	<b>74</b>
45	<210> 135 <211> 90 <212> ARN <213> Homo sapiens	
	<400> 135	
	<b>ugcccuucgc gaaucuuuuu ggggucuggg cuugcuguac auaacucaau agccggaagc</b>	<b>60</b>
50	<b>ccuuacccca aaaagcauuu gcgagggcg</b>	<b>90</b>
	<210> 136 <211> 89 <212> ARN	

ES 2 525 584 T3

	<213> Homo sapiens		
	<400> 136		
	<b>ugcugcuggc cagagcucuu uucacauugu gcuacugucu gcaccuguca cuagcagugc</b>	<b>60</b>	
5	<b>aauguuaaaa gggcauuggc cguguagug</b>	<b>89</b>	
	<210> 137		
	<211> 110		
	<212> ARN		
10	<213> Homo sapiens		
	<400> 137		
	<b>gccaggaggc gggguugguu guuauuuug guuaucuagc uguaugagug guguggaguc</b>	<b>60</b>	
15	<b>uucauaaaagc uagauaacccg aaaguaaaa uaaccccaua cacugcgcag</b>	<b>110</b>	
	<210> 138		
	<211> 110		
	<212> ARN		
20	<213> Homo sapiens		
	<400> 138		
	<b>cacggcgcgg cagcggcacu ggcuaaggga ggcccguuuc ucucuuggu uaucuagcug</b>	<b>60</b>	
	<b>uauagugucc acagagccgu cauaaagcua gauaaccgaa aguagaaug</b>	<b>110</b>	
25	<210> 139		
	<211> 72		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
30	<400> 139		
	<b>guuguuaucu uugguuaucu agcuguanga guguauggu cuucauaaag cuagauaac</b>	<b>60</b>	
	<b>gaaaguaaaa ac</b>	<b>72</b>	
	<210> 140		
35	<211> 101		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
	<400> 140		
40	<b>ccgccccgcg gucuccaggg caaccguggc uuucgauugu uacuguggga acuggaggua</b>	<b>60</b>	
	<b>acagucuaca gccauggucg ccccgcagca cgcccacgcg c</b>	<b>101</b>	
	<210> 141		
	<211> 66		
45	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
	<400> 141		
	<b>gggcaaccgu ggcuuucgau uguuacugug ggaacuggag guaacagucu acagccaugg</b>	<b>60</b>	
50	<b>ucgccc</b>	<b>66</b>	

ES 2 525 584 T3

	<210> 142		
	<211> 88		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
5	<400> 142		
	<b>acaaugcuuu gcuagagcug guaaaaugga accaaaucgc cucuucraag gauuuggucc</b>	<b>60</b>	
	<b>ccuucacca gcuguagcua ugcauuga</b>	<b>88</b>	
10	<210> 143		
	<211> 102		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
15	<400> 143		
	<b>gggagccaaa ugcuuugcua gagcugguaa aauggaacca aaucgacugu ccaauggauu</b>	<b>60</b>	
	<b>ugguucccuu caaccagcug uagcugugca uugauggcgc cg</b>	<b>102</b>	
20	<210> 144		
	<211> 68		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
25	<400> 144		
	<b>gcuagagcug guaaaaugga accaaaucgc cucuucraag gauuuggucc ccuucacca</b>	<b>60</b>	
	<b>gcuguagc</b>	<b>68</b>	
30	<210> 145		
	<211> 119		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
	<400> 145		
	<b>ccucagaaga aagaugcccc cugcucuggc uggucaaacg gaaccaaguc cgucuuuccug</b>	<b>60</b>	
	<b>agagguuugg uccccuucua ccagcuacag cagggcuggc aaugcccagu ccuuggaga</b>	<b>119</b>	
35	<210> 146		
	<211> 80		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
40	<400> 146		
	<b>gccccugcu cuggcugguc aaacggaacc aaguccgucu uccugagagg uuugguuccc</b>	<b>60</b>	
	<b>uucaaccagc uacagcaggg</b>	<b>80</b>	
45	<210> 147		
	<211> 73		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
50	<400> 147		

	<b>cagggugugu gacugguuga ccagaggggc augcacugug uucaccugu gggccaccua</b>	<b>60</b>
	<b>gucaccaacc cuc</b>	<b>73</b>
5	<210> 148 <211> 71 <212> ARN <213> Homo sapiens  <400> 148	
	<b>agggugugug acugguugac cagaggggca ugcacugugu ucaccugug gggccacuag</b>	<b>60</b>
10	<b>ucaccaaccc u</b>	<b>71</b>
15	<210> 149 <211> 90 <212> ARN <213> Homo sapiens  <400> 149	
	<b>agggcucgcu guucucuauug gcuuuuuauu ccuauugau ucuacugcuc acucauauag</b>	<b>60</b>
20	<b>ggauuggagc cguggcgcac ggcggggaca</b>	<b>90</b>
25	<210> 150 <211> 100 <212> ARN <213> Homo sapiens  <400> 150	
	<b>agauaaaauuc acucuagugc uuuauggcuu uuuaauuccua ugugauagua auaaagucuc</b>	<b>60</b>
30	<b>auguagggau ggaagccaug aaauacaug ugaaaaauca</b>	<b>100</b>
35	<210> 151 <211> 60 <212> ARN <213> Homo sapiens  <400> 151 cuauuggcuu uuauuccuau gugauucua ugcucacuca uauagggau ggagccgugg	60
40	<210> 152 <211> 97 <212> ARN <213> Homo sapiens  <400> 152	
	<b>cacucugcug uggccuauug cuuuucauuc cuauugauu gcuguccca acucauguag</b>	<b>60</b>
45	<b>ggcuaaaagc caugggcuac agugaggggc gagcucc</b>	<b>97</b>
50	<210> 153 <211> 82 <212> ARN <213> Homo sapiens	

	<400> 153		
		<b>ugagcccucg gaggacucca uuuguuuuga ugauggauuc uuaugcucca ucaucgucuc</b>	<b>60</b>
		<b>aaaugagucu ucagaggguu cu</b>	<b>82</b>
5	<210> 154 <211> 62 <212> ARN <213> Homo sapiens		
10	<400> 154		
		<b>gaggacucca uuuguuuuga ugauggauuc uuaugcucca ucaucgucuc aaaugagucu</b>	<b>60</b>
		<b>uc</b>	<b>62</b>
15	<210> 155 <211> 73 <212> ARN <213> Homo sapiens		
20	<400> 155		
		<b>cuucggugac ggguaauucu ggguggauaa uacggauac guuguuuug cuuaagaaua</b>	<b>60</b>
		<b>cgcgugucg agg</b>	<b>73</b>
25	<210> 156 <211> 99 <212> ARN <213> Homo sapiens		
30	<400> 156		
		<b>cccuuggcaug gugugguggg gcagcuggug uugugaauca ggccguugcc aaucagagaa</b>	<b>60</b>
		<b>cgguacuuc acaacaccag ggccacacca cacuacagg</b>	<b>99</b>
35	<210> 157 <211> 84 <212> ARN <213> Homo sapiens		
40	<400> 157		
		<b>cguugcugca gcugguguug ugaauacaggc cgacgagcag cgcauccucu uacccggcua</b>	<b>60</b>
		<b>uuucacgaca ccaggguugc auca</b>	<b>84</b>
45	<210> 158 <211> 71 <212> ARN <213> Homo sapiens		
50	<400> 158		
		<b>cagcuggugu ugugaauacag gccgacgagc agcgcauccu cuuacccggc uauuucacga</b>	<b>60</b>
		<b>caccaggguu g</b>	<b>71</b>

ES 2 525 584 T3

	<210> 159		
	<211> 68		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
5	<400> 159		
	<b>guguaauucua cagugcacgu gucuccagug uggcucggag gcuggagacg cggcccuguu</b>	<b>60</b>	
	<b>ggaguaac</b>	<b>68</b>	
10	<210> 160		
	<211> 100		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
15	<400> 160		
	<b>ugugucucuc ucuguguccu gccagugguu uuaccuauug guagguuacg ucaugcuguu</b>	<b>60</b>	
	<b>cuaccacagg guagaaccac ggacaggaua cgggggcacc</b>	<b>100</b>	
20	<210> 161		
	<211> 72		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
25	<400> 161		
	<b>uccugccagu gguuuuacce uaugguaggu uacgucaugc uguucuacca caggguaaga</b>	<b>60</b>	
	<b>ccacggacag ga</b>	<b>72</b>	
30	<210> 162		
	<211> 70		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
35	<400> 162		
	<b>ccugccagug guuuuacccu augguagguu acgucaugcu guucuaccac aggguaagaac</b>	<b>60</b>	
	<b>cacggacagg</b>	<b>70</b>	
40	<210> 163		
	<211> 95		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
45	<400> 163		
	<b>cggcccggccc uggguccauc uuccaguaca guguuggaug gucuaauugu gaagcuccua</b>	<b>60</b>	
	<b>acacugucug guaaagaugg cucccgggug gguuc</b>	<b>95</b>	
50	<210> 164		
	<211> 72		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
55	<400> 164		

	<b>ggguccaucu uccaguacag uguuggaugg ucuaauugug aagcuccuaa cacugucugg</b>	<b>60</b>
	<b>uaaagauggc cc</b>	<b>72</b>
5	<210> 165 <211> 64 <212> ARN <213> Homo sapiens  <400> 165	
	<b>acccauaaag uagaaagcac uacuaacagc acuggagggu guaguguuuc cuacuuuug</b>	<b>60</b>
10	<b>gaug</b>	<b>64</b>
15	<210> 166 <211> 106 <212> ARN <213> Homo sapiens  <400> 166	
	<b>gcgcagcgc ccugucucca gccugaggug cagugcugca ucucugguca guugggaguc</b>	<b>60</b>
20	<b>ugagaugaag cacuguagcu caggaagaga gaaguuguuc ugcagc</b>	<b>106</b>
25	<210> 167 <211> 63 <212> ARN <213> Homo sapiens  <400> 167	
	<b>ccugaggugc agugcugcau cucuggucag uugggagucu gagaugaagc acuguagcuc</b>	<b>60</b>
30	<b>agg</b>	<b>63</b>
35	<210> 168 <211> 86 <212> ARN <213> Homo sapiens  <400> 168	
	<b>uggggccug gcugggauau caucauauac uguaaguug cgaugagaca cuacaguaua</b>	<b>60</b>
40	<b>gaugauguac uaguccgggc accccc</b>	<b>86</b>
45	<210> 169 <211> 66 <212> ARN <213> Homo sapiens  <400> 169	
	<b>ggcuggggaau ucaucauaua cuguaaguuu gcgaugagac acuacaguau agaugaugua</b>	<b>60</b>
50	<b>cuaguc</b>	<b>66</b>
	<210> 170 <211> 88 <212> ARN <213> Homo sapiens	



ES 2 525 584 T3

	<400> 170		
		<b>caccuugucc ucacggucca guuuucccag gaaucccuua gaugcuaaga uggggauucc</b>	<b>60</b>
		<b>uggaaauacu guucuugagg ucaugguu</b>	<b>88</b>
5	<210> 171 <211> 70 <212> ARN <213> Homo sapiens		
10	<400> 171		
		<b>cucacggucc aguuuuccca ggaaucuuu agaugcuaag auggggauuc cuggaaauac</b>	<b>60</b>
		<b>uguucuugag</b>	<b>70</b>
15	<210> 172 <211> 99 <212> ARN <213> Homo sapiens		
20	<400> 172		
		<b>ccgaugugua uccucagcuu ugagaacuga auuccauggg uugugucagu gucagaccuc</b>	<b>60</b>
		<b>ugaaauucag uucuucagcu gggauaucuc ugucaucgu</b>	<b>99</b>
25	<210> 173 <211> 65 <212> ARN <213> Homo sapiens		
	<400> 173		
		<b>agcuuugaga acugaauucc auggguugug ucagugucag accugugaaa uucaguucuu</b>	<b>60</b>
30		<b>cagcu</b>	<b>65</b>
35	<210> 174 <211> 72 <212> ARN <213> Homo sapiens		
40	<400> 174		
		<b>aaucuaaaga caacauuucu gcacacacac cagacuauagg aagccagugu guggaaauc</b>	<b>60</b>
		<b>uucugcuaga uu</b>	<b>72</b>
45	<210> 175 <211> 68 <212> ARN <213> Homo sapiens		
	<400> 175		
		<b>gaggcaaagu ucugagacac uccgacucug aguaugauag aagucagugc acuacagaac</b>	<b>60</b>
		<b>uuugucuc</b>	<b>68</b>

ES 2 525 584 T3

	<210> 176		
	<211> 99		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
5	<400> 176		
	<b>caagcacgau uagcauuuga ggugaaguuc uguuauacac ucaggcugug gcucucugaa</b>		<b>60</b>
	<b>agucagugca ucacagaacu uugucucgaa agcuuucua</b>		<b>99</b>
10	<210> 177		
	<211> 70		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
15	<400> 177		
	<b>aagcacgauu agcauuugag gugaaguucu guuauacacu caggcugugg cucucugaaa</b>		<b>60</b>
	<b>gucagugcau</b>		<b>70</b>
20	<210> 178		
	<211> 89		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
25	<400> 178		
	<b>gccggcgccc gaggcucuggc uccgugucuu cacucccgug cuuguccgag gaggagaggga</b>		<b>60</b>
	<b>gggacggggg cugugcuggg gcagcugga</b>		<b>89</b>
30	<210> 179		
	<211> 53		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
35	<400> 179		
	gcucuggcuc cgugucuca cucccgugcu uguccgagga gggagggagg gac	53	
40	<210> 180		
	<211> 84		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
45	<400> 180		
	<b>cucuccaugg ccugucucc caaccuuugu accagugcug ggcucagacc cugguacagg</b>		<b>60</b>
	<b>ccugggggac agggaccugg ggac</b>		<b>84</b>
50	<210> 181		
	<211> 64		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
55	<400> 181		
	<b>ccugucucc caaccuuugu accagugcug ggcucagacc cugguacagg ccugggggac</b>		<b>60</b>
	<b>aggg</b>		<b>64</b>

ES 2 525 584 T3

	<210> 182		
	<211> 72		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
5	<400> 182		
	<b>uuuccugccc ucgaggagcu cacagucuag uaugucucau ccccuacuag acugaagcuc</b>	<b>60</b>	
	<b>cuugaggaca gg</b>	<b>72</b>	
10	<210> 183		
	<211> 69		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
15	<400> 183		
	<b>ccuguccuca aggagcuuca gucuaguagg ggaugagaca uacuagacug ugagcuccuc</b>	<b>60</b>	
	<b>gagggcagg</b>	<b>69</b>	
20	<210> 184		
	<211> 87		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
25	<400> 184		
	<b>ugucuuuuuuu ggcccagguu cugugauaca cuccgacucg ggcucuggag cagucagugc</b>	<b>60</b>	
	<b>augacagaac uugggcccg aaggacc</b>	<b>87</b>	
30	<210> 185		
	<211> 71		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
	<400> 185		
	<b>ggcccagguu cugugauaca cuccgacucg ggcucuggag cagucagugc augacagaac</b>	<b>60</b>	
35	<b>uugggccccg g</b>	<b>71</b>	
40	<210> 186		
	<211> 90		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
	<400> 186		
	<b>cucacagcug ccagugucau uuuugugauc ugcagcuagu auucucacuc caguugcaua</b>	<b>60</b>	
	<b>gucacaaaag ugaucuuagg cagguguggc</b>	<b>90</b>	
45	<210> 187		
	<211> 71		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
50	<400> 187		

	<b>ucucucucuc ccucacagcu gccaguguca uugucacaaa agugaucauu ggcaggugug</b>	<b>60</b>
	<b>gcugcugcau g</b>	<b>71</b>
5	<210> 188 <211> 87 <212> ARN <213> Homo sapiens	
	<400> 188	
	<b>agcgguggcc agugucauuu uugugauguu gcagcuagua auaugagccc aguugcauag</b>	<b>60</b>
10	<b>ucacaaaagu gaucauugga aacugug</b>	<b>87</b>
15	<210> 189 <211> 69 <212> ARN <213> Homo sapiens	
	<400> 189	
	<b>cagugucauu uuugugaugu ugcagcuagu aaauaugagcc caguugcaua gucacaaaag</b>	<b>60</b>
20	<b>ugaucauug</b>	<b>69</b>
25	<210> 190 <211> 84 <212> ARN <213> Homo sapiens	
	<400> 190	
	<b>gugguacuug aagauagguu auccguguug ccuucgcuuu auuugugacg aaucacuac</b>	<b>60</b>
30	<b>gguugaccua uuuucagua ccaa</b>	<b>84</b>
35	<210> 191 <211> 66 <212> ARN <213> Homo sapiens	
	<400> 191	
	<b>gaagauaggu uauccguguu gccuucgcuu uauuugugac gaucacuaca cggugaccu</b>	<b>60</b>
40	<b>auuuuu</b>	<b>66</b>
45	<210> 192 <211> 65 <212> ARN <213> Homo sapiens	
	<400> 192	
	<b>cuguuaaugc uauucgugau agggguuuuu gccuccaacu gacuccuaca uauuagcauu</b>	<b>60</b>
	<b>aacag</b>	<b>65</b>

ES 2 525 584 T3

	<210> 193		
	<211> 82		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
5	<400> 193		
	<b>ccuaacacug ucugguaaag auggcucccg gguggguucu cucggcagua accuucaggg</b>	<b>60</b>	
	<b>agcccuugaag accauggagg ac</b>	<b>82</b>	
10	<210> 194		
	<211> 110		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
15	<400> 194		
	<b>gccgagaccg agugcacagg gcucugaccu augaauugac agccagugcu cucgucucc</b>	<b>60</b>	
	<b>cucuggcugc caauuccaua ggucacaggu auguucgccu caaugccagc</b>	<b>110</b>	
20	<210> 195		
	<211> 80		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
25	<400> 195		
	<b>ucccgcccc uguaacagca acuccaugug gaagugccca cugguuccag uggggcugcu</b>	<b>60</b>	
	<b>guuaucuggg gccgaggcca</b>	<b>80</b>	
30	<210> 196		
	<211> 70		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
	<400> 196		
	<b>aaagcugggu ugagagggcg aaaaggaug aggugacugg ucugggcuaac gcuaugcugc</b>	<b>60</b>	
35	<b>ggcgucuggg</b>	<b>70</b>	
40	<210> 197		
	<211> 64		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
	<400> 197		
	<b>cauuggccuc cuaagccagg gauugugggu ucgaguccca cccgggguaa agaaaggccg</b>	<b>60</b>	
	<b>aaau</b>	<b>64</b>	
45	<210> 198		
	<211> 70		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
50	<400> 198		

	<b>ccuaagccag ggauuguggg uucgaguccc accuggggua gaggugaaag uuccuuuac</b>	<b>60</b>
	<b>ggaauuuuuu</b>	<b>70</b>
5	<210> 199 <211> 108 <212> ARN <213> Homo sapiens  <400> 199	
	<b>caaugucagc agugccuuag cagcacguaa auauuggcgu uaagauucia aaauuauuc</b>	<b>60</b>
10	<b>caguauaac ugugcugcug aaguaagguu gaccuacuc uacaguug</b>	<b>108</b>
15	<210> 200 <211> 81 <212> ARN <213> Homo sapiens  <400> 200	
	<b>gggcuucaa gucacuagug guuccguua guagaugauu gugcauuguu ucaaauggu</b>	<b>60</b>
20	<b>gccuaguga cuacaagcc c</b>	<b>81</b>
25	<210> 201 <211> 70 <212> ARN <213> Homo sapiens  <400> 201	
	<b>acgcaagugu ccuaagguga gcucagggag cacagaaacc uccaguggaa cagaaggga</b>	<b>60</b>
30	<b>aaagcucauu</b>	<b>70</b>
35	<210> 202 <211> 70 <212> ARN <213> Homo sapiens  <400> 202	
	<b>caugugucac uuucagggg aguuucaaga gucccuuccu gguucaccgu cuccuuugcu</b>	<b>60</b>
40	<b>cuuccacaac</b>	<b>70</b>
45	<210> 203 <211> 110 <212> ARN <213> Homo sapiens  <400> 203	
	<b>agaagggcua ucaggccagc cuucagagga cuccaaggaa cauucacgc ugucggugag</b>	<b>60</b>
	<b>uuugggauuu gaaaaaacca cugaccguug acuguaccuu gggguccua</b>	<b>110</b>
	<210> 204 <211> 110	

ES 2 525 584 T3

	<212> ARN <213> Homo sapiens		
5	<400> 204		
	<b>ccugugcaga gauuauuuuu uaaaagguca caaucaacau ucauugcugu cggugggguug</b>	<b>60</b>	
	<b>aacugugugg acaagcucac ugaacaauga augcaacugu ggccccgcuu</b>	<b>110</b>	
10	<210> 205 <211> 89 <212> ARN <213> Homo sapiens		
	<400> 205		
	<b>cugauggcug cacucaacau ucauugcugu cggugggguuu gagucugaau caacucacug</b>	<b>60</b>	
15	<b>aucaaugaau gcaaacugcg gaccaaaca</b>	<b>89</b>	
20	<210> 206 <211> 110 <212> ARN <213> Homo sapiens		
	<400> 206		
	<b>cggaaaauuu gccaaaggguu uggggggaaca uucaaccugu cggugaguuu gggcagcuca</b>	<b>60</b>	
25	<b>ggcaaaccou cgaccguuga guggaccug aggccuggaa uggccauccu</b>	<b>110</b>	
30	<210> 207 <211> 110 <212> ARN <213> Homo sapiens		
	<400> 207		
	<b>gagcugcuug ccucaccccg uuuuuggcaa ugguagaacu cacacuggug agguaacagg</b>	<b>60</b>	
	<b>auccgguggu ucuagacuug ccaacuauug ggcgaggacu cagccggcac</b>	<b>110</b>	
35	<210> 208 <211> 70 <212> ARN <213> Homo sapiens		
40	<400> 208		
	<b>uuuuuggcaa ugguagaacu cacacuggug agguaacagg auccgguggu ucuagacuug</b>	<b>60</b>	
	<b>ccaacuauug</b>	<b>70</b>	
45	<210> 209 <211> 110 <212> ARN <213> Homo sapiens		
50	<400> 209		

ES 2 525 584 T3

	<b>ccgcagagug ugacuccugu ucuguguaug gcacugguag aaucacugu gaacagucuc</b>	<b>60</b>
	<b>agucagugaa uuaccgaag gccauaaaca gagcagagac agauccacga</b>	<b>110</b>
5	<210> 210 <211> 84 <212> ARN <213> Homo sapiens	
	<400> 210	
	<b>ccagucacgu ccccuuauca cuuuuccagc ccagcuuugu gacuguaagu guuggacgga</b>	<b>60</b>
10	<b>gaacugauaa ggguaagguga uuga</b>	<b>84</b>
15	<210> 211 <211> 65 <212> ARN <213> Homo sapiens	
	<400> 211	
	<b>ccuuauca cu uuuccagccc agcuuuguga cuguaagugu uggacggaga acugauaagg</b>	<b>60</b>
20	<b>guagg</b>	<b>65</b>
25	<210> 212 <211> 82 <212> ARN <213> Homo sapiens	
	<400> 212	
	<b>agggggcgag ggauggaga gaaaggcagu uccugauggu cccuucccca ggggcuggcu</b>	<b>60</b>
30	<b>uuccucuggu ccuuccucc ca</b>	<b>82</b>
35	<210> 213 <211> 66 <212> ARN <213> Homo sapiens	
	<400> 213	
	<b>agggauugga gagaaaggca guuccugaug gucccccucc caggggcugg cuuuccucug</b>	<b>60</b>
40	<b>guccuu</b>	<b>66</b>
45	<210> 214 <211> 86 <212> ARN <213> Homo sapiens	
	<400> 214	
	<b>ugcuuguaac uuuccaaaga auucuccuuu ugggcuuucu gguuuuuuu uaagcccaaa</b>	<b>60</b>
50	<b>ggugaauuuu ugggaaguu ugagcu</b>	<b>86</b>
	<210> 215 <211> 71 <212> ARN	



ES 2 525 584 T3

	<213> Homo sapiens		
	<400> 215		
	<b>acuuuccaaa gaauucuccu uuugggcuuu cugguuuuau uuuaagccca aaggugaauu</b>	<b>60</b>	
5	<b>uuuugggaag u</b>	<b>71</b>	
	<210> 216		
	<211> 109		
	<212> ARN		
10	<213> Homo sapiens		
	<400> 216		
	<b>ggucggguc accaugacac agugugagac ucgggcuaca acacaggacc cggggcgcug</b>	<b>60</b>	
	<b>cucugacccc ucgugucuug uguugcagcc ggagggacgc agguccgca</b>	<b>109</b>	
15			
	<210> 217		
	<211> 86		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
20	<400> 217		
	<b>ugcuccucu cucacaucc uugcauggug gagggugagc uuucugaaaa cccucccac</b>	<b>60</b>	
	<b>augcaggguu ugcaggauug cgagcc</b>	<b>86</b>	
25			
	<210> 218		
	<211> 68		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
30	<400> 218		
	<b>ucucacaucc cuugcauggu ggaggugag cuuucugaaa accccuccca caugcagggu</b>	<b>60</b>	
	<b>uugcagga</b>	<b>68</b>	
35			
	<210> 219		
	<211> 102		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
40	<400> 219		
	<b>cugucgauug gaccgcccc cggugccua cugagcugau aucaguucuc auuuuacaca</b>	<b>60</b>	
	<b>cuggcucagu ucagcaggaa caggagucga gcccuugagc aa</b>	<b>102</b>	
45			
	<210> 220		
	<211> 68		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
	<400> 220		
	<b>cuccggugcc uacugagcug auaucaguuc ucauuuaca cacuggcuca guucagcagg</b>	<b>60</b>	
50	<b>aacaggag</b>	<b>68</b>	

ES 2 525 584 T3

5	<210> 221 <211> 85 <212> ARN <213> Homo sapiens		
	<400> 221		
	<b>ugcaggccuc ugugugauau guuugauaua uuagguugu auuuaucca acuaauauc</b>	<b>60</b>	
	<b>aaacauauuc cuacaguguc uugcc</b>	<b>85</b>	
10	<210> 222 <211> 67 <212> ARN <213> Homo sapiens		
15	<400> 222		
	<b>cugugugaua uguuugauau auuagguugu uauuuauucc aacuaauauu caaacauauu</b>	<b>60</b>	
	<b>ccuacag</b>	<b>67</b>	
20	<210> 223 <211> 92 <212> ARN <213> Homo sapiens		
25	<400> 223		
	<b>cggcuggaca gcgggcaacg gaaucccaa agcagcuguu gucuccagag cauuccagcu</b>	<b>60</b>	
	<b>gcgcuuggau uucgucccu gcucuccugc cu</b>	<b>92</b>	
30	<210> 224 <211> 74 <212> ARN <213> Homo sapiens		
	<400> 224		
	<b>agcgggcaac ggaaucccaa aagcagcugu ugucuccaga gcauuccagc ugcgcuugga</b>	<b>60</b>	
35	<b>uuucgucccc ugcu</b>	<b>74</b>	
40	<210> 225 <211> 108 <212> ARN <213> Homo sapiens		
	<400> 225		
	<b>ccgagaccga gugcacaggg cucugaccua ugaauugaca gccagugcuc ucgucucucc</b>	<b>60</b>	
	<b>ucuggcugcc aaauccauag gucacaggua uguucgccuc aaugccag</b>	<b>108</b>	
45	<210> 226 <211> 110 <212> ARN <213> Homo sapiens		
50	<400> 226		

ES 2 525 584 T3

	<b>gccgagaccg agugcacagg gcucugaccu augaaugac agccagugcu cucgucucc</b>	<b>60</b>
	<b>cucuggcugc caauuccaua ggucacaggu auguucgccu caaugccagc</b>	<b>110</b>
5	<210> 227 <211> 88 <212> ARN <213> Homo sapiens  <400> 227	
	<b>cgagggauggg agcugagggc ugggucuuug cgggcgagau gagggugucg gaucaacugg</b>	<b>60</b>
10	<b>ccuacaaagu cccaguucuc ggcccccg</b>	<b>88</b>
15	<210> 228 <211> 58 <212> ARN <213> Homo sapiens  <400> 228 gcugggucuu ugcgggcgag augagggugu cggaucaacu ggccuacaaa guccagu 58	
20	<210> 229 <211> 85 <212> ARN <213> Homo sapiens	
25	<400> 229	
	<b>augguguuau caaguguaac agcaacucca uguggacugu guaccaauuu ccaguggaga</b>	<b>60</b>
	<b>ugcuguuacu uuugaugguu accaa</b>	<b>85</b>
30	<210> 230 <211> 63 <212> ARN <213> Homo sapiens  <400> 230	
	<b>guguaacagc aacuccaugu ggacugugua ccaauuucca guggagaugc uguuacuuuu</b>	<b>60</b>
35	<b>gau</b>	<b>63</b>
40	<210> 231 <211> 87 <212> ARN <213> Homo sapiens  <400> 231	
	<b>agcuucccug gcucuagcag cacagaaaua uggcacagg gaagcgaguc ugccaauuu</b>	<b>60</b>
45	<b>ggcugugcug cuccaggcag gguggug</b>	<b>87</b>
50	<210> 232 <211> 58 <212> ARN <213> Homo sapiens  <400> 232	

ES 2 525 584 T3

	agcagcaca gaaauauugg cacaggggaag cgagucugcc aauauuggcu gugcugcu	58
	<210> 233	
	<211> 110	
5	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 233	
	<b>cuagagcuug aauuggaacu gcugagugaa uuagguaguu ucauguuguu gggccugggu</b>	<b>60</b>
10	<b>uucugaacac aacaacauua aaccacccga uucacggcag uuacugcucc</b>	<b>110</b>
	<210> 234	
	<211> 70	
15	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 234	
	<b>gugaauuagg uaguuucaug uuguugggcc ugguuuucug aacacaacaa cauuaaacca</b>	<b>60</b>
20	<b>cccgauucac</b>	<b>70</b>
	<210> 235	
	<211> 110	
	<212> ARN	
25	<213> Homo sapiens	
	<400> 235	
	<b>ugcucgcuca gcugaucugu ggcuuaggua guuucauguu guugggauug aguuuugaac</b>	<b>60</b>
	<b>ucggcaacaa gaacugccu gaguuacauc agucgguuuu cgucgagggc</b>	<b>110</b>
30	<210> 236	
	<211> 70	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
35	<400> 236	
	<b>gugaauuagg uaguuucaug uuguugggcc ugguuuucug aacacaacaa cauuaaacca</b>	<b>60</b>
	<b>cccgauucac</b>	<b>70</b>
	<210> 237	
40	<211> 84	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 237	
45	<b>acuggucgggu gauuuaggua guuuuccuguu guugggaucc accuuucucu cgacagcacg</b>	<b>60</b>
	<b>acacugccuu cauuaucu guug</b>	<b>84</b>
	<210> 238	
	<211> 75	
50	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	

ES 2 525 584 T3

	<400> 238		
		<b>ggcugugccg gguagagagg gcagugggag gnaagagcuc uucacccuuc accaccuucu</b>	<b>60</b>
		<b>ccaccagca uggcc</b>	<b>75</b>
5	<210> 239 <211> 60 <212> ARN <213> Homo sapiens		
10	<400> 239 gugcaugugu auguaugugu gcaugugcau guguaugugu augagugcau gcguguguc	60	
	<210> 240 <211> 62 <212> ARN <213> Homo sapiens		
15	<400> 240		
		<b>ucauuggucc agaggggaga uagguuccug ugauuuuucc uucuucucua uagaauaaau</b>	<b>60</b>
20	<b>ga</b>		<b>62</b>
	<210> 241 <211> 71 <212> ARN <213> Homo sapiens		
25	<400> 241		
		<b>gccaaaccag uguucagacu accuguucag gaggcucuca auguguacag uagucugcac</b>	<b>60</b>
		<b>auugguuagg c</b>	<b>71</b>
30	<210> 242 <211> 110 <212> ARN <213> Homo sapiens		
35	<400> 242		
		<b>aggaagcuuc uggagaucuu gcuccgucgc cccaguguuc agacuaccug uucaggacaa</b>	<b>60</b>
		<b>ugccguugua caguagucug cacauugguu agacugggca agggagagca</b>	<b>110</b>
40	<210> 243 <211> 110 <212> ARN <213> Homo sapiens		
45	<400> 243		
		<b>ccagaggaca ccuccacucc gucuaccag uguuuagacu aucuguucag gacucccaaa</b>	<b>60</b>
		<b>uuguacagua gucugcaca ugguuaggcu gggcuggguu agaccucgg</b>	<b>110</b>
50	<210> 244 <211> 71 <212> ARN <213> Homo sapiens		
	<400> 244		

	<b>gccaaaccag uguucagacu accuguucag gaggcucuca auguguacag uagucugcac</b>	<b>60</b>
	<b>auugguuagg c</b>	<b>71</b>
5	<210> 245 <211> 70 <212> ARN <213> Homo sapiens	
	<400> 245	
	<b>gccgugggcca ucuuacuggg cagcauugga uggagucagg ucucuaauac ugccugguaa</b>	<b>60</b>
10	<b>ugaugacggc</b>	<b>70</b>
15	<210> 246 <211> 95 <212> ARN <213> Homo sapiens	
	<400> 246	
	<b>ccagcucggg cagccguggc caucuucug ggcagcauug gauggaguca ggucucuaau</b>	<b>60</b>
20	<b>acugccuggu aaugaugacg gcggagcccu gcacg</b>	<b>95</b>
25	<210> 247 <211> 68 <212> ARN <213> Homo sapiens	
	<400> 247	
	<b>cccucgucuu acccagcagu guuugggugc gguugggagu cucuaauacu gccggguauu</b>	<b>60</b>
30	<b>gauggagg</b>	<b>68</b>
35	<210> 248 <211> 72 <212> ARN <213> Homo sapiens	
	<400> 248	
	<b>guuccuuuuu ccuaugcaua uacuucuuug aggaucuggc cuaaagaggu auagggcaug</b>	<b>60</b>
40	<b>ggaagaugga gc</b>	<b>72</b>
45	<210> 249 <211> 110 <212> ARN <213> Homo sapiens	
	<400> 249	
	<b>guuguugggga cucgcgcgcu ggguccagug guucuuuaca guucaacagu ucuguagcgc</b>	<b>60</b>
	<b>aaugugaaa uguuuaggac cacuagaccc ggcgggfcgcg gcgacagcga</b>	<b>110</b>
	<210> 250 <211> 110	

ES 2 525 584 T3

	<212> ARN <213> Homo sapiens		
5	<400> 250	<b>ggcuacaguc uuucuucaug ugacucgugg acuucccuuu gucauccuau gccugagaau</b>	<b>60</b>
		<b>auaugaagga ggcugggaag gcaaaggac guucaauugu caucacuggc</b>	<b>110</b>
10	<210> 251 <211> 110 <212> ARN <213> Homo sapiens		
	<400> 251	<b>aaagaucuc agacaaucca ugugcuucuc uuguccuua uuccaccgga gucugucuca</b>	<b>60</b>
15		<b>uacccaacca gauuucagug gagugaagu caggaggcau ggagcugaca</b>	<b>110</b>
20	<210> 252 <211> 86 <212> ARN <213> Homo sapiens		
	<400> 252	<b>ugcuucccga ggccacaugc uucuuuauau ccccauauug auuacuuugc uauggaugu</b>	<b>60</b>
25		<b>aaggaagugu gugguuucgg caagug</b>	<b>86</b>
30	<210> 253 <211> 69 <212> ARN <213> Homo sapiens		
	<400> 253	<b>aggccacaug cuucuuuaua ucccacauug gauuacuuug cuauggaung uaaggaagug</b>	<b>60</b>
		<b>ugugguuuu</b>	<b>69</b>
35	<210> 254 <211> 71 <212> ARN <213> Homo sapiens		
40	<400> 254	<b>ugacgggcga gcuuuuggcc cggguuauac cugaugcuca cguauaagac gagcaaaaag</b>	<b>60</b>
		<b>cuuguugguc a</b>	<b>71</b>
45	<210> 255 <211> 110 <212> ARN <213> Homo sapiens		
50	<400> 255		

ES 2 525 584 T3

**accgggcagu gccuccagge gcagggcagc cccugcccac cgcacacugc gcugccccag 60**  
**accacugug cgugugacag cggcugaucu gugccugggc agcgcgaccc 110**

5 <210> 256  
 <211> 110  
 <212> ARN  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 256

**ucaccuggcc augugacuug ugggcuuccc uuugucaucc uucgccuagg gcucugagca 60**  
**gggcagggac agcaaagggg ugcucaguug ucacuuccca cagcacggag 110**

10 <210> 257  
 <211> 110  
 <212> ARN  
 <213> Homo sapiens

15 <400> 257

**cggggcaccc cgcccggaca gcgcgccggc accuuggcuc uagacugcuu acugcccggg 60**  
**ccgcccucag uaacagucuc cagucacggc caccgacgcc uggccccgcc 110**

20 <210> 258  
 <211> 110  
 <212> ARN  
 <213> Homo sapiens

25 <400> 258

**ccugugcaga gauuauuuuu uaaaagguca caaucaacau ucauugcugu cgguggguug 60**  
**aacugugugg acaagcucac ugaacaauga augcaacugu ggccccgcuu 110**

30 <210> 259  
 <211> 108  
 <212> ARN  
 <213> Homo sapiens

35 <400> 259

**gaguuuugag guugcuucag ugaacauuca acgcugucgg ugaguuugga auuaaaauca 60**  
**aaaccaucga ccguugauug uaccuauagg cuaaccauca ucuacucc 108**

40 <210> 260  
 <211> 110  
 <212> ARN  
 <213> Homo sapiens

45 <400> 260

**ggccuggcug gacagaguug ucaugugucu gccugucuac acuugcugug cagaacaucc 60**  
**gcucaccugu acagcaggca cagacaggca gucacaugac aaccagccu 110**

<210> 261  
 <211> 110



ES 2 525 584 T3

	<212> ARN <213> Homo sapiens		
5	<400> 261		
	<b>aucauuçaga aaugguauac aggaaaauga ccuaugaauu çacagacaau auagcugagu</b>	<b>60</b>	
	<b>uugucuguca uuucuuuagg ccaauauucu guaugacugu gcuacucaa</b>	<b>110</b>	
10	<210> 262 <211> 110 <212> ARN <213> Homo sapiens		
	<400> 262		
	<b>gauggcugug aguuggcuua aucucagcug gcaacuguga gauguucaua caaucccuca</b>	<b>60</b>	
15	<b>caguggucuc ugggauuag cuaaacagag caauuuccua gccucacga</b>	<b>110</b>	
20	<210> 263 <211> 110 <212> ARN <213> Homo sapiens		
	<400> 263		
	<b>aguauaauua uuacauaguu uuugaugucg cagauacugc aucaggaacu gauuggauaa</b>	<b>60</b>	
25	<b>gaaucaguca ccaucaguuc cuaaugcauu gccuucagca ucuaacaag</b>	<b>110</b>	
30	<210> 264 <211> 110 <212> ARN <213> Homo sapiens		
	<400> 264		
	<b>gugauaaugu agcgagauuu ucuguugugc uugaucuaac caugugguug çgagguauga</b>	<b>60</b>	
35	<b>guaaaacaug guuccgucaa gcaccaugga acgucacgca gcuuucuaca</b>	<b>110</b>	
40	<210> 265 <211> 110 <212> ARN <213> Homo sapiens		
	<400> 265		
	<b>gaccagucgc ugcggggcuu uccuuugugc uugaucuaac cauguggugg aacgauggaa</b>	<b>60</b>	
	<b>acggaacaug guucugucuaa gcaccgçgga aagcaccgug cucuccugca</b>	<b>110</b>	
45	<210> 266 <211> 110 <212> ARN <213> Homo sapiens		
50	<400> 266		

	<b>ccgccccggg ccgcggcucc ugauugucca aacgcaauuc ucgagucuaa ggcuccggcc</b>	<b>60</b>
	<b>gagaguugag ucuggacguc ccgagccgcc gcccccaaac cucgagcggg</b>	<b>110</b>
5	<210> 267 <211> 110 <212> ARN <213> Homo sapiens  <400> 267	
	<b>ccgccccggg ccgcggcucc ugauugucca aacgcaauuc ucgagucuaa ggcuccggcc</b>	<b>60</b>
10	<b>gagaguugag ucuggacguc ccgagccgcc gcccccaaac cucgagcggg</b>	<b>110</b>
15	<210> 268 <211> 97 <212> ARN <213> Homo sapiens  <400> 268	
	<b>acucaggggc uucgccacug auuguccaaa cgcaauucuu guacgagucu gcggccaacc</b>	<b>60</b>
20	<b>gagaauugug gcuggacauc uguggcugag cuccggg</b>	<b>97</b>
25	<210> 269 <211> 110 <212> ARN <213> Homo sapiens  <400> 269	
	<b>gacagugugg cauuguaggg cuccacaccg uaucugacac uuugggcgag ggcaccaugc</b>	<b>60</b>
30	<b>ugaagguguu caugaugcgg ucugggaacu ccucacggau cuuacugaug</b>	<b>110</b>
35	<210> 270 <211> 110 <212> ARN <213> Homo sapiens  <400> 270	
	<b>ugaacaucca ggucuggggc augaaccugg cauacaaugu agauuucugu guucguuagg</b>	<b>60</b>
40	<b>caacagcuac auugucugcu ggguuucagg cuaccuggaa acauguucuc</b>	<b>110</b>
45	<210> 271 <211> 110 <212> ARN <213> Homo sapiens  <400> 271	
	<b>gcugcuggaa gguguaggua cccucaaugg cucaguagcc aguguagauc cugucuuucg</b>	<b>60</b>
	<b>uaucagcag cuacaucugg cuacuggguc ucugauggca ucuucuagcu</b>	<b>110</b>

ES 2 525 584 T3

<210> 272  
 <211> 110  
 <212> ARN  
 <213> Homo sapiens  
 5  
 <400> 272  
  
**ccugggccucc ugcagugcca cgcuccgugu auuugacaag cugaguugga cacuccaugu . 60**  
**gguagagugu caguuuuguca aauaccccaa gugcggcaca ugcuuaccag 110**  
 10  
 <210> 273  
 <211> 81  
 <212> ARN  
 <213> Homo sapiens  
 15  
 <400> 273  
  
**gggcuuucaa gucacuagug guuccguuuu guagaugauu gugcauuguu ucaaaauggu 60**  
**gcccuauguga cuacaaagcc c 81**  
 20  
 <210> 274  
 <211> 60  
 <212> ARN  
 <213> Homo sapiens  
 25  
 <400> 274  
 caaucuuccu uuaucauggu auugauuuuu cagugcuucc cuuuugugug agagaagaua 60  
 30  
 <210> 275  
 <211> 80  
 <212> ARN  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 275  
**aggaccuuc cagagggccc ccccucaauc cuguugugcc uauucagag gguugggugg 60**  
**aggcucuccu gaagggcucu 80**  
 35  
 <210> 276  
 <211> 63  
 <212> ARN  
 <213> Homo sapiens  
 40  
 <400> 276  
  
**aagaaauggu uuaccguccc acauacauuu ugaauaugua ugugggaugg uaaaccgcuu 60**  
**cuu 63**  
 45  
 <210> 277  
 <211> 86  
 <212> ARN  
 <213> Homo sapiens  
 50  
 <400> 277  
  
**acugcuaacg aaugcucuga cuuuauugca cuacugua cu uuacagcuag cagugcaaua 60**  
**guauugucua agcaucugaa agcagg 86**  
 <210> 278

ES 2 525 584 T3

	<211> 69 <212> ARN <213> Homo sapiens		
5	<400> 278		
	<b>ccaccacuua aacguggaug uacuugcuuu gaaacuaaag aaguaagugc uccauguuu</b>	<b>60</b>	
	<b>uggugaugg</b>	<b>69</b>	
10	<210> 279 <211> 73 <212> ARN <213> Homo sapiens		
15	<400> 279		
	<b>gcucccuuca acuuuaacau ggaagugcuu ucugugacuu uaaaaguaag ugcuuccaug</b>	<b>60</b>	
	<b>uuuuaguagg agu</b>	<b>73</b>	
20	<210> 280 <211> 68 <212> ARN <213> Homo sapiens		
	<400> 280		
	<b>ccuuugcuuu aacauggggg uaccugcugu gugaaacaaa aaguaagugc uccauguuuc</b>	<b>60</b>	
25	<b>aguggagg</b>	<b>68</b>	
30	<210> 281 <211> 68 <212> ARN <213> Homo sapiens		
	<400> 281		
	<b>ccucuacuuu aacauggagg cacuugcugu gacaugacaa aaauaagugc uccauguuu</b>	<b>60</b>	
	<b>gagugugg</b>	<b>68</b>	
35	<210> 282 <211> 82 <212> ARN <213> Homo sapiens		
40	<400> 282		
	<b>gcuucgcucc ccuccgccuu cucuucccg g ucuuucccg agucgggaaa agcuggguug</b>	<b>60</b>	
	<b>agagggcgaa aaaggauag gu</b>	<b>82</b>	
45	<210> 283 <211> 59 <212> ARN <213> Homo sapiens		
50	<400> 283 uuggccuccu aagccagga uugugguuc gaguccacc cgggguaaag aaaggccga 59		

ES 2 525 584 T3

	<210> 284		
	<211> 86		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
5	<400> 284		
	<b>uuuguacuug gagagaggug guccguggcg cguucgcuu auuuauaggcg cacuuacac</b>	<b>60</b>	
	<b>ggucgaccuc uuugcaguau cuaauc</b>	<b>86</b>	
10	<210> 285		
	<211> 83		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
15	<400> 285		
	<b>cugacuauugc cuccccgc au ccccuagggc auugguquaa agcuggagac ccacugcccc</b>	<b>60</b>	
	<b>aggugcugcu ggggguuqua guc</b>	<b>83</b>	
20	<210> 286		
	<211> 98		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
25	<400> 286		
	<b>auacagugcu ugguuccuag uaggugucca guaaguguuu gugacauaau uuguuuauug</b>	<b>60</b>	
	<b>aggaccuccu aucaaucaag cacugugcua ggcucugg</b>	<b>98</b>	
30	<210> 287		
	<211> 95		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
	<400> 287		
	<b>cucaucuguc uguuugggug gaggcagggc cuuugugaag ggggguggug cucagaucgc</b>	<b>60</b>	
35	<b>cucuggggccc uuucccagc cccgagggcg auuca</b>	<b>95</b>	
40	<210> 288		
	<211> 75		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
	<400> 288		
	<b>uggagugggg gggcaggagg ggcucagggg gaaagugcau acagccccug gccucucug</b>	<b>60</b>	
45	<b>cccuuccguc ccug</b>	<b>75</b>	
50	<210> 289		
	<211> 94		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
	<400> 289		

		<b>cuuuggcgau cacugccucu cugggccugu gucuuaaggcu cugcaagauc aaccgagcaa</b>	<b>60</b>
		<b>agcacacggc cugcagagag gcagcgucu gcc</b>	<b>94</b>
5	<210> 290 <211> 94 <212> ARN <213> Homo sapiens		
	<400> 290		
		<b>gaguuuugguu uuguuuugggu uuguucuagg uaugguccca gggauccag aucaaaccag</b>	<b>60</b>
10		<b>gccccugggc cuauccuaga accaaccuaa gcuc</b>	<b>94</b>
15	<210> 291 <211> 94 <212> ARN <213> Homo sapiens		
	<400> 291		
		<b>uguuuugagc gggggucaag agcaauaacg aaaaanguuu gucauaaac guuuuucuu</b>	<b>60</b>
20		<b>auugcuccug accuccucuc auuugcuaua uuca</b>	<b>94</b>
25	<210> 292 <211> 93 <212> ARN <213> Homo sapiens		
	<400> 292		
		<b>guagucagua guuggggggu gggaacggcu ucauacagga guugaugcac aguuauccag</b>	<b>60</b>
30		<b>cuccuauaug augccuuucu ucauuccuuu caa</b>	<b>93</b>
35	<210> 293 <211> 67 <212> ARN <213> Homo sapiens		
	<400> 293		
		<b>ucuccaaca uauccuggug cugagugaug acucagggca succagcauc agugauuuug</b>	<b>60</b>
40		<b>uugaaga</b>	<b>67</b>
45	<210> 294 <211> 94 <212> ARN <213> Homo sapiens		
	<400> 294		
		<b>cggggcggcc gcucuccug uccuccagga gcucacgugu gccugccugu gagcgccucg</b>	<b>60</b>
		<b>acgacagagc cggcgccugc cccagugucu gcgc</b>	<b>94</b>
	<210> 295 <211> 95		

ES 2 525 584 T3

	<212> ARN <213> Homo sapiens		
5	<400> 295		
	<b>uuguaccugg ugugauuaa aagcaaugag acugauuguc auaugucguu ugugggaucc</b>	<b>60</b>	
	<b>gucucaguua cuuuauagcc auaccuggua ucuaa</b>	<b>95</b>	
10	<210> 296 <211> 99 <212> ARN <213> Homo sapiens		
	<400> 296		
	<b>gaaacugggc ucaagguagag gggugcuauc ugugauugag ggacaugguu aauggaauug</b>	<b>60</b>	
15	<b>ucucācācag aaauccgacc cgucaccuug gccuacuua</b>	<b>99</b>	
20	<210> 297 <211> 98 <212> ARN <213> Homo sapiens		
	<400> 297		
	<b>acccaaacc uagguucgcu gacuccuagu ccagggcucg ugauggcugg ugggccuga</b>	<b>60</b>	
25	<b>acgagggguc uggaggccug gguuugaaua ucgacagc</b>	<b>98</b>	
30	<210> 298 <211> 86 <212> ARN <213> Homo sapiens		
	<400> 298		
	<b>gucugucugc ccgcaugccu gccucucugu ugcucugaag gaggcagggg cugggccugc</b>	<b>60</b>	
	<b>agcugccugg gcagagcggc uccugc</b>	<b>86</b>	
35	<210> 299 <211> 68 <212> ARN <213> Homo sapiens		
40	<400> 299		
	<b>ccauuacugu ugcuaauaug caacucuguu gaauauaaau uggaauugca cuuuagcaau</b>	<b>60</b>	
	<b>ggugaugg</b>	<b>68</b>	
45	<210> 300 <211> 66 <212> ARN <213> Homo sapiens		
50	<400> 300		

	<b>aaaaggugga uauuccuucu auguuuauugu uauuuauuggu uaaacauaga ggaaauucca</b>	<b>60</b>
	<b>cguuuu</b>	<b>66</b>
5	<210> 301 <211> 70 <212> ARN <213> Homo sapiens	
	<400> 301	
	<b>uugaaggggag aucgaccgug uuauauucgc uuuuauugacu ucgaaauaaua caugguugau</b>	<b>60</b>
10	<b>cuuuucucag</b>	<b>70</b>
15	<210> 302 <211> 75 <212> ARN <213> Homo sapiens	
	<400> 302	
	<b>agacagagaa gccaggucac gucucugcag uuacacagcu cacgagugcc ugcuggggug</b>	<b>60</b>
20	<b>gaaccugguc ugucu</b>	<b>75</b>
25	<210> 303 <211> 67 <212> ARN <213> Homo sapiens	
	<400> 303	
	<b>guggcacuca aacugugggg gcacuuucug cucucuggug aaagugccc caucuuuuga</b>	<b>60</b>
30	<b>guguuac</b>	<b>67</b>
35	<210> 304 <211> 67 <212> ARN <213> Homo sapiens	
	<400> 304	
	<b>guggggccuca aaugugggag acuaauucuga ugucceaagug gaaagugcug cgacauuuga</b>	<b>60</b>
40	<b>gcgucac</b>	<b>67</b>
45	<210> 305 <211> 69 <212> ARN <213> Homo sapiens	
	<400> 305	
	<b>gggauacuca aaaugggggc gcuuuccuuu uugucuguac ugggaagugc uucgauuuug</b>	<b>60</b>
50	<b>ggguguccc</b>	<b>69</b>
	<210> 306 <211> 72	



	<212> ARN <213> Homo sapiens		
	<400> 306		
5	<b>uacaucggcc auuauauac aaccugauaa guguuauagc acuuauacaga uuquauugua</b>		<b>60</b>
	<b>auugucugug ua</b>		<b>72</b>
	<210> 307 <211> 102 <212> ARN <213> Homo sapiens		
10	<400> 307		
	<b>auggagcugc ucacccugug ggccucaaau guggaggaac uauucugaug uccaagugga</b>		<b>60</b>
15	<b>aagugcugcg acauuugagc gucaccggug acgccauau ca</b>		<b>102</b>
	<210> 308 <211> 101 <212> ARN <213> Homo sapiens		
20	<400> 308		
	<b>gcauccccuc agccuguggc acucaaaacug ugggggcacu uucugcucuc uggugaaagu</b>		<b>60</b>
25	<b>gccgccaucu uuugaguguu accgcuugag aagacucaac c</b>		<b>101</b>
	<210> 309 <211> 102 <212> ARN <213> Homo sapiens		
30	<400> 309		
	<b>cgaggagcuc auacugggau acucaaaaug ggggcccuuu ccuuuuuguc uguuacuggg</b>		<b>60</b>
	<b>aagugcuucg auuuuggggu gucccuguuu gaguagggca uc</b>		<b>102</b>
35	<210> 310 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens		
40	<400> 310 ugagguagua gguuguauag uu 22		
	<210> 311 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens		
45	<400> 311 ugagguagua gguugugugg uu 22		
50	<210> 312 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens		

	<400> 312 ugagguagua gguuguaugg uu	22
5	<210> 313 <211> 21 <212> ARN <213> Homo sapiens	
10	<400> 313 agagguagua gguugcauag u	21
15	<210> 314 <211> 21 <212> ARN <213> Homo sapiens	
20	<400> 314 ugagguagga gguuguauag u	21
25	<210> 315 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
30	<400> 315 ugagguagua gauuguauag uu	22
35	<210> 316 <211> 21 <212> ARN <213> Homo sapiens	
40	<400> 316 ugagguagua guuuguacag u	21
45	<210> 317 <211> 19 <212> ARN <213> Homo sapiens	
50	<400> 317 ugagguagua guuugugcu	19
55	<210> 318 <211> 21 <212> ARN <213> Homo sapiens	
60	<400> 318 uggaauaгаа agaaguaugu a	21
65	<210> 319 <211> 21 <212> ARN <213> Homo sapiens	
70	<400> 319 uggaagacua gugauuuugu u	21
75	<210> 320 <211> 23 <212> ARN <213> Homo sapiens	
80	<400> 320 ucuuugguua ucuagcugua uga	23

# ES 2 525 584 T3

	<210> 321	
	<211> 21	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
5		
	<400> 321	
	uaaagcuaga uaaccgaaag u	21
10		
	<210> 322	
	<211> 23	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
15		
	<400> 322	
	uaccuguag auccgaauuu gug	23
20		
	<210> 323	
	<211> 22	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 323	
	uaccuguag aaccgaauuu gu	22
25		
	<210> 324	
	<211> 22	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
30		
	<400> 324	
	uagcagcaca uaaugguuug ug	22
35		
	<210> 325	
	<211> 22	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 325	
	uagcagcaca ucaugguuua ca	22
40		
	<210> 326	
	<211> 22	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
45		
	<400> 326	
	uagcagcacg uaaauauugg cg	22
50		
	<210> 327	
	<211> 24	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
55		
	<400> 327	
	caaagugcuu acagugcagg uagu	24
60		
	<210> 328	
	<211> 20	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 328	
	acugcaguga aggcacuugu	20
65		
	<210> 329	
	<211> 22	

ES 2 525 584 T3

<212> ARN  
 <213> Homo sapiens  
  
 5 <400> 329  
 uaaggugcau cuagugcaga ua 22  
  
 10 <210> 330  
 <211> 23  
 <212> ARN  
 <213> Homo sapiens  
  
 15 <400> 330  
 ugugcaaauc uaugcaaaac uga 23  
  
 20 <210> 331  
 <211> 23  
 <212> ARN  
 <213> Homo sapiens  
  
 25 <400> 331  
 ugugcaaauc caugcaaaac uga 23  
  
 30 <210> 332  
 <211> 22  
 <212> ARN  
 <213> Homo sapiens  
  
 35 <400> 332  
 uaaagugcuu auagugcagg ua 22  
  
 40 <210> 333  
 <211> 22  
 <212> ARN  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 333  
 uagcuuauc gacugaugu ga 22  
  
 45 <210> 334  
 <211> 22  
 <212> ARN  
 <213> Homo sapiens  
  
 50 <400> 334  
 aagcugccag uugaagaacu gu 22  
  
 55 <210> 335  
 <211> 21  
 <212> ARN  
 <213> Homo sapiens  
  
 60 <400> 335  
 aucacauugc cagggauuuc c 21  
  
 65 <210> 336  
 <211> 23  
 <212> ARN  
 <213> Homo sapiens  
  
 <400> 336  
 aucacauugc cagggauuac cac 23  
  
 <210> 337  
 <211> 22  
 <212> ARN  
 <213> Homo sapiens

ES 2 525 584 T3

	<400> 337 uggcucaguu cagcaggaac ag	22
5	<210> 338 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
10	<400> 338 cauugcacuu gucucggucu ga	22
15	<210> 339 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
20	<400> 339 uucaaguaau ccaggauagg cu	22
25	<210> 340 <211> 21 <212> ARN <213> Homo sapiens	
30	<400> 340 uucaaguaau ucaggauagg u	21
35	<210> 341 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
40	<400> 341 uucacagugg cuaaguuccg cc	22
45	<210> 342 <211> 20 <212> ARN <213> Homo sapiens	
50	<400> 342 uucacagugg cuaaguucug	20
55	<210> 343 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
60	<400> 343 aaggagcuca cagucuauug ag	22
65	<210> 344 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
	<400> 344 cuagaccrau cugaaucgg uu	22
	<210> 345 <211> 20 <212> ARN <213> Homo sapiens	
	<400> 345 uagaccarau ugaaucagu	20

ES 2 525 584 T3

<210> 346  
 <211> 22  
 <212> ARN  
 <213> Homo sapiens  
 5  
 <400> 346  
 uagcaccauu ugaaaucggu ua 22  
 <210> 347  
 <211> 23  
 <212> ARN  
 <213> Homo sapiens  
 10  
 <400> 347  
 uguaaacauc cucgacugga agc 23  
 <210> 348  
 <211> 22  
 <212> ARN  
 <213> Homo sapiens  
 20  
 <400> 348  
 cuuucagucg gauguuugca gc 22  
 <210> 349  
 <211> 21  
 <212> ARN  
 <213> Homo sapiens  
 25  
 <400> 349  
 uguaaacauc cuacacucag c 21  
 <210> 350  
 <211> 23  
 <212> ARN  
 <213> Homo sapiens  
 30  
 <400> 350  
 uguaaacauc cuacacucuc agc 23  
 <210> 351  
 <211> 22  
 <212> ARN  
 <213> Homo sapiens  
 35  
 <400> 351  
 uguaaacauc cccgacugga ag 22  
 <210> 352  
 <211> 20  
 <212> ARN  
 <213> Homo sapiens  
 40  
 <400> 352  
 uguaaacauc cuugacugga 20  
 <210> 353  
 <211> 21  
 <212> ARN  
 <213> Homo sapiens  
 45  
 <400> 353  
 ggcaagauc uggcauagcu g 21  
 <210> 354  
 <211> 21

	<212> ARN <213> Homo sapiens	
5	<400> 354 uauugcacau uacuaaguug c	21
10	<210> 355 <211> 19 <212> ARN <213> Homo sapiens	
15	<400> 355 gugcauugua guugcauug	19
20	<210> 356 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
25	<400> 356 uggcaguguc uuagcugguu gu	22
30	<210> 357 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
35	<400> 357 aggcaguguc auuagcugau ug	22
40	<210> 358 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
45	<400> 358 aggcagugua guuagcugau ug	22
50	<210> 359 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
55	<400> 359 uauugcacuu gucccggccu gu	22
60	<210> 360 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
65	<400> 360 aaagugcugu ucgugcaggu ag	22
	<210> 361 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
	<400> 361 uucaacgggu auuuauugag ca	22
	<210> 362 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	

ES 2 525 584 T3

<400> 362  
 uuuggcacua gcacauuuuu gc 22

5 <210> 363  
 <211> 22  
 <212> ARN  
 <213> Homo sapiens

10 <400> 363  
 ugagguagua aguuguauug uu 22

15 <210> 364  
 <211> 22  
 <212> ARN  
 <213> Homo sapiens

20 <400> 364  
 aaccguaga uccgaucuug ug 22

25 <210> 365  
 <211> 22  
 <212> ARN  
 <213> Homo sapiens

30 <400> 365  
 caccguaga accgaccuug cg 22

35 <210> 366  
 <211> 22  
 <212> ARN  
 <213> Homo sapiens

40 <400> 366  
 uacaguacug ugauaacuga ag 22

45 <210> 367  
 <211> 22  
 <212> ARN  
 <213> Homo sapiens

50 <400> 367  
 uacaguacug ugauaacuga ag 22

55 <210> 368  
 <211> 23  
 <212> ARN  
 <213> Homo sapiens

60 <400> 368  
 agcagcauug uacagggcua uga 23

65 <210> 369  
 <211> 20  
 <212> ARN  
 <213> Homo sapiens

<400> 369  
 ucaaaugcuc agacuccugu 20

<210> 370  
 <211> 24  
 <212> ARN  
 <213> Homo sapiens

<400> 370



aaaagugcuu acagucagg uagc 24  
 <210> 371  
 <211> 21  
 5 <212> ARN  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 371  
 10 uaaagugcug acagucaga u 21  
 <210> 372  
 <211> 23  
 <212> ARN  
 15 <213> Homo sapiens  
 <400> 372  
 agcagcauug uacagggcua uca 23  
 <210> 373  
 20 <211> 23  
 <212> ARN  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 373  
 25 uggaguguga caaugguguu ugu 23  
 <210> 374  
 <211> 22  
 <212> ARN  
 30 <213> Homo sapiens  
 <400> 374  
 uuaaggcagc cggugaaugc ca 22  
 <210> 375  
 <211> 23  
 <212> ARN  
 <213> Homo sapiens  
 40 <400> 375  
 ucccugagac ccuuuaaccu gug 23  
 <210> 376  
 <211> 22  
 <212> ARN  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 376  
 50 ucccugagac ccuaacuugu ga 22  
 <210> 377  
 <211> 21  
 <212> ARN  
 <213> Homo sapiens  
 55 <400> 377  
 cauuaauacu uuugguacgc g 21  
 <210> 378  
 <211> 21  
 <212> ARN  
 <213> Homo sapiens  
 60 <400> 378  
 65 ucguaccgug aguaauaag c 21

ES 2 525 584 T3

	<210> 379	
	<211> 22	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
5		
	<400> 379	
	ucggauccgu cugagcuugg cu	22
10		
	<210> 380	
	<211> 22	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
15		
	<400> 380	
	ucacagugaa ccggucucuu uu	22
20		
	<210> 381	
	<211> 22	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 381	
	ucacagugaa ccggucucuu uc	22
25		
	<210> 382	
	<211> 21	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
30		
	<400> 382	
	cuuuuugcgg ucugggcuug c	21
35		
	<210> 383	
	<211> 20	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
40		
	<400> 383	
	cagugcaaug uuaaaagggc	20
45		
	<210> 384	
	<211> 22	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 384	
	cagugcaaug augaaagggc au	22
50		
	<210> 385	
	<211> 22	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
55		
	<400> 385	
	uaacagucua cagccauggu cg	22
60		
	<210> 386	
	<211> 22	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 386	
	uugguccccu ucaaccagcu gu	22
65		
	<210> 387	
	<211> 21	

<212> ARN  
 <213> Homo sapiens  
  
 <400> 387  
 5 uugguccccu ucaaccagcu a 21  
  
 <210> 388  
 <211> 21  
 <212> ARN  
 10 <213> Homo sapiens  
  
 <400> 388  
 ugugacuggu ugaccagagg g 21  
  
 <210> 389  
 <211> 23  
 <212> ARN  
 <213> Homo sapiens  
  
 20 <400> 389  
 uauggcuuuu uauuccuaug uga 23  
  
 <210> 390  
 <211> 22  
 25 <212> ARN  
 <213> Homo sapiens  
  
 <400> 390  
 30 uauggcuuuu cauuccuaug ug 22  
  
 <210> 391  
 <211> 23  
 <212> ARN  
 <213> Homo sapiens  
 35 <400> 391  
 acuccauuug uuuugaugau gga 23  
  
 <210> 392  
 <211> 22  
 40 <212> ARN  
 <213> Homo sapiens  
  
 <400> 392  
 45 uauugcuuaa gaauacgcu ag 22  
  
 <210> 393  
 <211> 17  
 <212> ARN  
 <213> Homo sapiens  
 50 <400> 393  
 agcugguguu gugaauc 17  
  
 <210> 394  
 <211> 18  
 <212> ARN  
 <213> Homo sapiens  
  
 60 <400> 394  
 ucuacagugc acgugucu 18  
  
 <210> 395  
 <211> 21  
 <212> ARN  
 65 <213> Homo sapiens

	<400> 395 agugguuuuu ccuauggua g	21
5	<210> 396 <211> 21 <212> ARN <213> Homo sapiens	
10	<400> 396 aacacugucu gguaaagaug g	21
15	<210> 397 <211> 23 <212> ARN <213> Homo sapiens	
20	<400> 397 uguaguguuu ccuacuuuau gga	23
25	<210> 398 <211> 20 <212> ARN <213> Homo sapiens	
30	<400> 398 cauaaaguag aaagcacuac	20
35	<210> 399 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
40	<400> 399 ugagaugaag cacuguagcu ca	22
45	<210> 400 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
50	<400> 400 uacaguauag augauguacu ag	22
55	<210> 401 <211> 24 <212> ARN <213> Homo sapiens	
60	<400> 401 guccaguuuu cccaggaauc ccuu	24
65	<210> 402 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
70	<400> 402 ugagaacuga auuccauggg uu	22
75	<210> 403 <211> 20 <212> ARN <213> Homo sapiens	
80	<400> 403 guguguggaa augcuucugc	20

ES 2 525 584 T3

	<210> 404 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
5	<400> 404 ucagugcacu acagaacuuu gu	22
10	<210> 405 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
15	<400> 405 ucagugcauc acagaacuuu gu	22
20	<210> 406 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
	<400> 406 ucuggcuccg ugucuucacu cc	22
25	<210> 407 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
30	<400> 407 ucucccaacc cuuguaccag ug	22
35	<210> 408 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
40	<400> 408 acuagacuga agcuccuuga gg	22
45	<210> 409 <211> 21 <212> ARN <213> Homo sapiens	
	<400> 409 ucagugcaug acagaacuug g	21
50	<210> 410 <211> 20 <212> ARN <213> Homo sapiens	
55	<400> 410 uugcauaguc acaaaaguga	20
60	<210> 411 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
	<400> 411 uagguuaucc guguugccuu cg	22
65	<210> 412 <211> 22	

ES 2 525 584 T3

<212> ARN  
 <213> Homo sapiens  
  
 5 <400> 412  
 aaucauacac gguugaccua uu 22  
  
 10 <210> 413  
 <211> 22  
 <212> ARN  
 <213> Homo sapiens  
  
 15 <400> 413  
 uuaaugcuaa ucgugauagg gg 22  
  
 20 <210> 414  
 <211> 23  
 <212> ARN  
 <213> Homo sapiens  
  
 25 <400> 414  
 aacauucaac gcugucggug agu 23  
  
 30 <210> 415  
 <211> 24  
 <212> ARN  
 <213> Homo sapiens  
  
 35 <400> 415  
 aacauucauu gcugucggug gguu 24  
  
 40 <210> 416  
 <211> 22  
 <212> ARN  
 <213> Homo sapiens  
  
 45 <400> 416  
 aacauucaac cugucgguga gu 22  
  
 50 <210> 417  
 <211> 22  
 <212> ARN  
 <213> Homo sapiens  
  
 55 <400> 417  
 uuuggcaaug guagaacuca ca 22  
  
 60 <210> 418  
 <211> 21  
 <212> ARN  
 <213> Homo sapiens  
  
 65 <400> 418  
 uggucuaga cuugccaacu a 21  
  
 <210> 419  
 <211> 23  
 <212> ARN  
 <213> Homo sapiens  
  
 <400> 419  
 uauggcacug guagaauuca cug 23  
  
 <210> 420  
 <211> 22  
 <212> ARN  
 <213> Homo sapiens

ES 2 525 584 T3

	<400> 420 uggacggaga acugauaagg gu	22
5	<210> 421 <211> 18 <212> ARN <213> Homo sapiens	
10	<400> 421 uggagagaaa ggcaguuc	18
15	<210> 422 <211> 23 <212> ARN <213> Homo sapiens	
20	<400> 422 caaagaauuc uccuuuuggg cuu	23
25	<210> 423 <211> 21 <212> ARN <213> Homo sapiens	
30	<400> 423 ucgugucuug uguugcagcc g	21
35	<210> 424 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
40	<400> 424 caucccuugc augguggagg gu	22
45	<210> 425 <211> 23 <212> ARN <213> Homo sapiens	
50	<400> 425 gugccuacug agcugauauc agu	23
55	<210> 426 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
60	<400> 426 ugauauguuu gauauuuag gu	22
65	<210> 427 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
70	<400> 427 caacggaauc ccaaagcag cu	22
75	<210> 428 <211> 21 <212> ARN <213> Homo sapiens	
80	<400> 428 cugaccuaug aaugacagc c	21

ES 2 525 584 T3

<210> 429  
 <211> 21  
 <212> ARN  
 <213> Homo sapiens  
 5  
 <400> 429  
 aacuggccua caaaguccca g 21  
 <210> 430  
 <211> 22  
 <212> ARN  
 <213> Homo sapiens  
 10  
 <400> 430  
 uguaacagca acuccaugug ga 22  
 <210> 431  
 <211> 21  
 <212> ARN  
 <213> Homo sapiens  
 20  
 <400> 431  
 uagcagcaca gaaauauugg c 21  
 <210> 432  
 <211> 21  
 <212> ARN  
 <213> Homo sapiens  
 25  
 <400> 432  
 uagguaguuu cauguuguug g 21  
 <210> 433  
 <211> 21  
 <212> ARN  
 <213> Homo sapiens  
 30  
 <400> 433  
 uagguaguuu ccuguuguug g 21  
 <210> 434  
 <211> 22  
 <212> ARN  
 <213> Homo sapiens  
 35  
 <400> 434  
 uucaccaccu ucuccacca gc 22  
 <210> 435  
 <211> 19  
 <212> ARN  
 <213> Homo sapiens  
 40  
 <400> 435  
 gguccagagg ggagauagg 19  
 <210> 436  
 <211> 23  
 <212> ARN  
 <213> Homo sapiens  
 45  
 <400> 436  
 cccaguguuc agacuaccug uuc 23  
 <210> 437



ES 2 525 584 T3

<211> 22  
 <212> ARN  
 <213> Homo sapiens

5 <400> 437  
 uacaguaguc ugcacauugg uu 22

<210> 438  
 <211> 23  
 10 <212> ARN  
 <213> Homo sapiens

<400> 438  
 15 cccaguguuu agacuaucug uuc 23

<210> 439  
 <211> 22  
 <212> ARN  
 20 <213> Homo sapiens

<400> 439  
 uaacacuguc ugguaacgau gu 22

<210> 440  
 <211> 24  
 25 <212> ARN  
 <213> Homo sapiens

<400> 440  
 30 cucuaauacu gccugguaau gaug 24

<210> 441  
 <211> 22  
 <212> ARN  
 35 <213> Homo sapiens

<400> 441  
 aauacugccg gguaaugaug ga 22

40 <210> 442  
 <211> 22  
 <212> ARN  
 <213> Homo sapiens

45 <400> 442  
 agagguauag ggcaugggaa ga 22

<210> 443  
 <211> 22  
 50 <212> ARN  
 <213> Homo sapiens

<400> 443  
 55 gugaaauguu uaggaccacu ag 22

<210> 444  
 <211> 22  
 <212> ARN  
 <213> Homo sapiens

60 <400> 444  
 uucccuuugu cauccuaugc cu 22

<210> 445  
 <211> 22  
 65 <212> ARN

ES 2 525 584 T3

<213> Homo sapiens  
 <400> 445  
 5 uccuucauuc caccggaguc ug 22  
 <210> 446  
 <211> 22  
 <212> ARN  
 <213> Homo sapiens  
 10  
 <400> 446  
 uggaauguaa ggaagugugu gg 22  
 <210> 447  
 <211> 22  
 <212> ARN  
 <213> Homo sapiens  
 15  
 <400> 447  
 20 auaagacgag caaaaagcuu gu 22  
 <210> 448  
 <211> 21  
 <212> ARN  
 25 <213> Homo sapiens  
 <400> 448  
 cugugcgugu gacagcggcu g 21  
 <210> 449  
 <211> 22  
 <212> ARN  
 <213> Homo sapiens  
 30  
 <400> 449  
 35 uuccuuugu cauccuucgc cu 22  
 <210> 450  
 <211> 21  
 <212> ARN  
 40 <213> Homo sapiens  
 <400> 450  
 45 uaacagucuc cagucacggc c 21  
 <210> 451  
 <211> 22  
 <212> ARN  
 <213> Homo sapiens  
 50  
 <400> 451  
 accaucgacc guugauugua cc 22  
 <210> 452  
 <211> 21  
 <212> ARN  
 <213> Homo sapiens  
 55  
 <400> 452  
 60 acagcaggca cagacaggca g 21  
 <210> 453  
 <211> 21  
 <212> ARN  
 65 <213> Homo sapiens

ES 2 525 584 T3

	<400> 453 augaccuaug aauugacaga c	21
5	<210> 454 <211> 21 <212> ARN <213> Homo sapiens	
10	<400> 454 uaaucucagc uggcaacugu g	21
15	<210> 455 <211> 24 <212> ARN <213> Homo sapiens	
20	<400> 455 uacugcauca ggaacugauu ggau 24	
25	<210> 456 <211> 21 <212> ARN <213> Homo sapiens	
30	<400> 456 uugugcuuga ucuaaccaug u	21
35	<210> 457 <211> 21 <212> ARN <213> Homo sapiens	
40	<400> 457 ugauugucca aacgcaauuc u	21
45	<210> 458 <211> 21 <212> ARN <213> Homo sapiens	
50	<400> 458 ccacaccgua ucugacacuu u	21
55	<210> 459 <211> 23 <212> ARN <213> Homo sapiens	
60	<400> 459 agcuacauug ucugcugggu uuc 23	
65	<210> 460 <211> 24 <212> ARN <213> Homo sapiens	
70	<400> 460 agcuacaucu ggcuacuggg ucuc 24	
75	<210> 461 <211> 21 <212> ARN <213> Homo sapiens	
80	<400> 461 ugucaguuug ucaaauacc c	21

ES 2 525 584 T3

<210> 462  
 <211> 23  
 <212> ARN  
 <213> Homo sapiens  
 5  
 <400> 462  
 caagucacua gugguuccgu uua 23  
 <210> 463  
 <211> 21  
 <212> ARN  
 <213> Homo sapiens  
 10  
 <400> 463  
 agggccccc cucauuccug u 21  
 <210> 464  
 <211> 22  
 <212> ARN  
 <213> Homo sapiens  
 20  
 <400> 464  
 ugguuuaccg ucccacauac au 22  
 <210> 465  
 <211> 23  
 <212> ARN  
 <213> Homo sapiens  
 25  
 <400> 465  
 cagugcaua guauugucua agc 23  
 <210> 466  
 <211> 23  
 <212> ARN  
 <213> Homo sapiens  
 35  
 <400> 466  
 uaagugcuuc cauguuuugg uga 23  
 <210> 467  
 <211> 23  
 <212> ARN  
 <213> Homo sapiens  
 40  
 <400> 467  
 acuuuaacau ggaagugcuu ucu 23  
 <210> 468  
 <211> 23  
 <212> ARN  
 <213> Homo sapiens  
 50  
 <400> 468  
 uaagugcuuc cauguuuuag uag 23  
 <210> 469  
 <211> 22  
 <212> ARN  
 <213> Homo sapiens  
 60  
 <400> 469  
 uuuacaugg ggguaaccugc ug 22  
 <210> 470  
 <211> 23

<212> ARN  
 <213> Homo sapiens

5 <400> 470  
 uaagugcuuc cauguuucag ugg 23

10 <210> 471  
 <211> 23  
 <212> ARN  
 <213> Homo sapiens

15 <400> 471  
 uaagugcuuc cauguuugag ugu 23

20 <210> 472  
 <211> 23  
 <212> ARN  
 <213> Homo sapiens

25 <400> 472  
 aaaagcuggg uugagagggc gaa 23

30 <210> 473  
 <211> 21  
 <212> ARN  
 <213> Homo sapiens

35 <400> 473  
 uaagccaggg auugugggu c 21

40 <210> 474  
 <211> 22  
 <212> ARN  
 <213> Homo sapiens

45 <400> 474  
 gcacauuaca cggucgaccu cu 22

50 <210> 475  
 <211> 23  
 <212> ARN  
 <213> Homo sapiens

55 <400> 475  
 cgcauccccu agggcauugg ugu 23

60 <210> 476  
 <211> 22  
 <212> ARN  
 <213> Homo sapiens

65 <400> 476  
 ccacugcccc aggugcugcu gg 22

70 <210> 477  
 <211> 21  
 <212> ARN  
 <213> Homo sapiens

75 <400> 477  
 ccuaguaggu guccaguaag u 21

80 <210> 478  
 <211> 20  
 <212> ARN  
 <213> Homo sapiens

ES 2 525 584 T3

	<400> 478 ccucugggcc cuuccuccag	20
5	<210> 479 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
10	<400> 479 cuggccucuc cugcccuucc gu	22
15	<210> 480 <211> 23 <212> ARN <213> Homo sapiens	
20	<400> 480 gcaaagcaca cggccugcag aga	23
25	<210> 481 <211> 21 <212> ARN <213> Homo sapiens	
30	<400> 481 gccccugggc cuaucCuaga a	21
35	<210> 482 <211> 23 <212> ARN <213> Homo sapiens	
40	<400> 482 ucaagagcaa uaacgaaaaa ugu	23
45	<210> 483 <211> 23 <212> ARN <213> Homo sapiens	
50	<400> 483 uccagcuccu auaugaugcc uuu	23
55	<210> 484 <211> 23 <212> ARN <213> Homo sapiens	
60	<400> 484 uccagcauca gugauuuugu uga	23
65	<210> 485 <211> 21 <212> ARN <213> Homo sapiens	
	<400> 485 ucccuguccu ccaggagcuc a	21
	<210> 486 <211> 23 <212> ARN <213> Homo sapiens	
	<400> 486	

uccgucucag uuacuuuaua gcc 23

5 <210> 487  
<211> 24  
<212> ARN  
<213> Homo sapiens

10 <400> 487  
ucucacacag aaaucgcacc cguc 24

15 <210> 488  
<211> 21  
<212> ARN  
<213> Homo sapiens

20 <400> 488  
ugcugacucc uaguccaggg c 21

25 <210> 489  
<211> 23  
<212> ARN  
<213> Homo sapiens

30 <400> 489  
ugucugcccg caugccugcc ucu 23

35 <210> 490  
<211> 22  
<212> ARN  
<213> Homo sapiens

40 <400> 490  
aaugcacuu uagcaauggu ga 22

45 <210> 491  
<211> 22  
<212> ARN  
<213> Homo sapiens

50 <400> 491  
acauagagga aaauccacgu uu 22

55 <210> 492  
<211> 21  
<212> ARN  
<213> Homo sapiens

60 <400> 492  
aauaaucacu gguugaucuu u 21

65 <210> 493  
<211> 21  
<212> ARN  
<213> Homo sapiens

70 <400> 493  
gccugcuggg guggaaccug g 21

75 <210> 494  
<211> 21  
<212> ARN  
<213> Homo sapiens

80 <400> 494  
gugccgcgau cuuuugagug u 21

# ES 2 525 584 T3

<210> 495  
<211> 23  
<212> ARN  
<213> Homo sapiens  
5  
<400> 495  
aaagugcuga gacauugag cgu 23  
10  
<210> 496  
<211> 22  
<212> ARN  
<213> Homo sapiens  
15  
<400> 496  
acucaaaug gggcgcuu cc 22  
20  
<210> 497  
<211> 23  
<212> ARN  
<213> Homo sapiens  
<400> 497  
gaagugcuuc gauuuugggg ugu 23  
25  
<210> 498  
<211> 22  
<212> ARN  
<213> Homo sapiens  
30  
<400> 498  
uuauaaauaca accugauaag ug 22



**REIVINDICACIONES**

1. Un método para diagnosticar si un sujeto tiene cáncer de colon, que comprende:

5        medir los niveles de un grupo de productos génicos de miR que consiste en miR-24-1, miR-29b-2, miR-20a, miR-10a, miR-32, miR-203, miR-106a, miR-17-5p, miR-30c, miR-223, miR-126\*, miR-128b, miR-21, miR24-2, miR-99b prec, miR-155, miR-213, miR-150, miR-107, miR-191, miR-221 y miR-9-3 en una muestra de ensayo del sujeto; en donde una alteración de los niveles del grupo de productos génicos de miR en la muestra de ensayo, en relación con los niveles de los productos génicos de miR correspondientes, es indicativa de que el sujeto tiene  
10        cáncer de colon.

2. Un método para diagnosticar si un sujeto tiene cáncer de colon de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la alteración de los niveles del grupo de productos génicos de miR comprende:

15        i) un aumento de los niveles de productos génicos de miR-24-1, miR-29b-2, miR-20a, miR-10a, miR-32, miR-203, miR-106a, miR-17-5p, miR-30c, miR-223, miR-126\*, miR-128b, miR-21, miR24-2, miR-99b prec, miR-155, miR-213, miR-150, miR-107, miR-191 y miR-221 miR-9-3 en la muestra de ensayo, en relación con los niveles de control del producto o de los productos génicos correspondientes, y

20        ii) reducción del nivel del producto génico de miR-9-3 en la muestra de ensayo en relación con el nivel de control de miR-9-3.

3. Un método para diagnosticar si un sujeto tiene cáncer de colon de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la medición de los niveles del grupo de productos génicos de miR comprende:

25        (1) transcribir de forma inversa:

30        miR-24-1, miR-29b-2, miR-20a, miR-10a, miR-32, miR-203, miR-106a, miR-17-5p, miR-30c, miR-223, miR-126\*, miR-128b, miR-21, miR24-2, miR-99b prec, miR-155, miR-213, miR-150, miR-107, miR-191, miR-221 y miR-9-3 de una muestra de ensayo obtenida del sujeto para proporcionar oligodesoxinucleótido diana de miR-24-1, miR-29b-2, miR-20a, miR-10a, miR-32, miR-203, miR-106a, miR-17-5p, miR-30c, miR-223, miR-126\*, miR-128b, miR-21, miR24-2, miR-99b prec, miR-155, miR-213, miR-150, miR-107, miR-191, miR-221 y miR-9-3; y

35        (2) hibridar:

40        oligodesoxinucleótidos diana de ARN de miR-24-1, miR-29b-2, miR-20a, miR-10a, miR-32, miR-203, miR-106a, miR-17-5p, miR-30c, miR-223, miR-126\*, miR-128b, miR-21, miR24-2, miR-99b prec, miR-155, miR-213, miR-150, miR-107, miR-191, miR-221 y miR-9-3 con una micromatriz que comprende oligonucleótidos sonda específicos de miARN que incluyen oligonucleótidos sonda específicos de ARN miR-24-1, miR-29b-2, miR-20a, miR-10a, miR-32, miR-203, miR-106a, miR-17-5p, miR-30c, miR-223, miR-126\*, miR-128b, miR-21, miR24-2, miR-99b prec, miR-155, miR-213, miR-150, miR-107, miR-191, miR-221 y miR-9-3 para proporcionar un perfil de hibridación para la muestra de ensayo;

45        y en el que determinar si hay una alteración en los niveles de los productos génicos de miR-24-1, miR-29b-2, miR-20a, miR-10a, miR-32, miR-203, miR-106a, miR-17-5p, miR-30c, miR-223, miR-126\*, miR-128b, miR-21, miR24-2, miR-99b prec, miRs-155, miR-213, miR-150 miR-107, miR-191, miR-221 y miR-9-3 en la muestra de ensayo, en relación con los niveles de los productos génicos de miR-24-1, miR-29b-2, miR-20a, miR-10a, miR-32, miR-203, miR-106a, miR-17-5p, miR-30c, miR-223, miR-126\*, miR-128b, miR-21, miR24-2, miR-99b prec, miR-155, miR-213, miR-150, miR-107, miR-191, miR-221 y miR-9-3 en la muestra de ensayo, en relación con los niveles de los productos génicos de miR-24-1, miR-29b-2, miR-20a, miR-10a, miR-32, miR-203, miR-106a, miR-17-5p, miR-30c, miR-223, miR-126\*, miR-128b, miR-21, miR24-2, miR-99b prec, miR-155, miR-213, miR-150, miR-107, miR-191, miR-221 y miR-9-3 en una muestra de control comprende:

55        (3) comparar:

60        el perfil de hibridación de la muestra de ensayo con un perfil de hibridación generado de una muestra de control, en el que una alteración de los niveles de los productos génicos de miR-24-1, miR-29b-2, miR-20a, miR-10a, miR-32, miR-203, miR-106a, miR-17-5p, miR-30c, miR-223, miR-126\*, miR-128b, miR-21, miR24-2, miR-99b prec, miR-155, miR-213, miR-150, miR-107, miR-191, miR-221 y miR-9-3 es indicativa de que el sujeto tiene cáncer de colon.

Mama

Colon

Pulmón

Páncreas Próstata Estómago

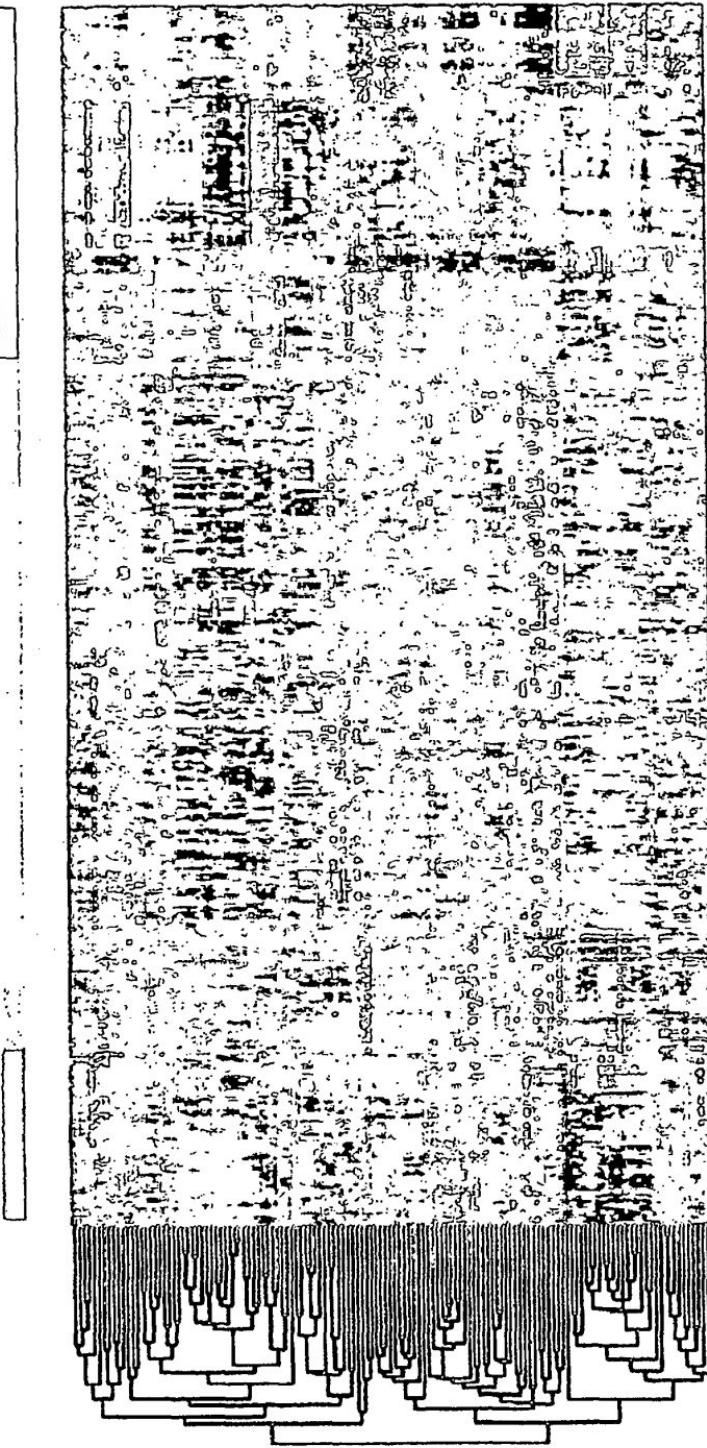


FIG. 1

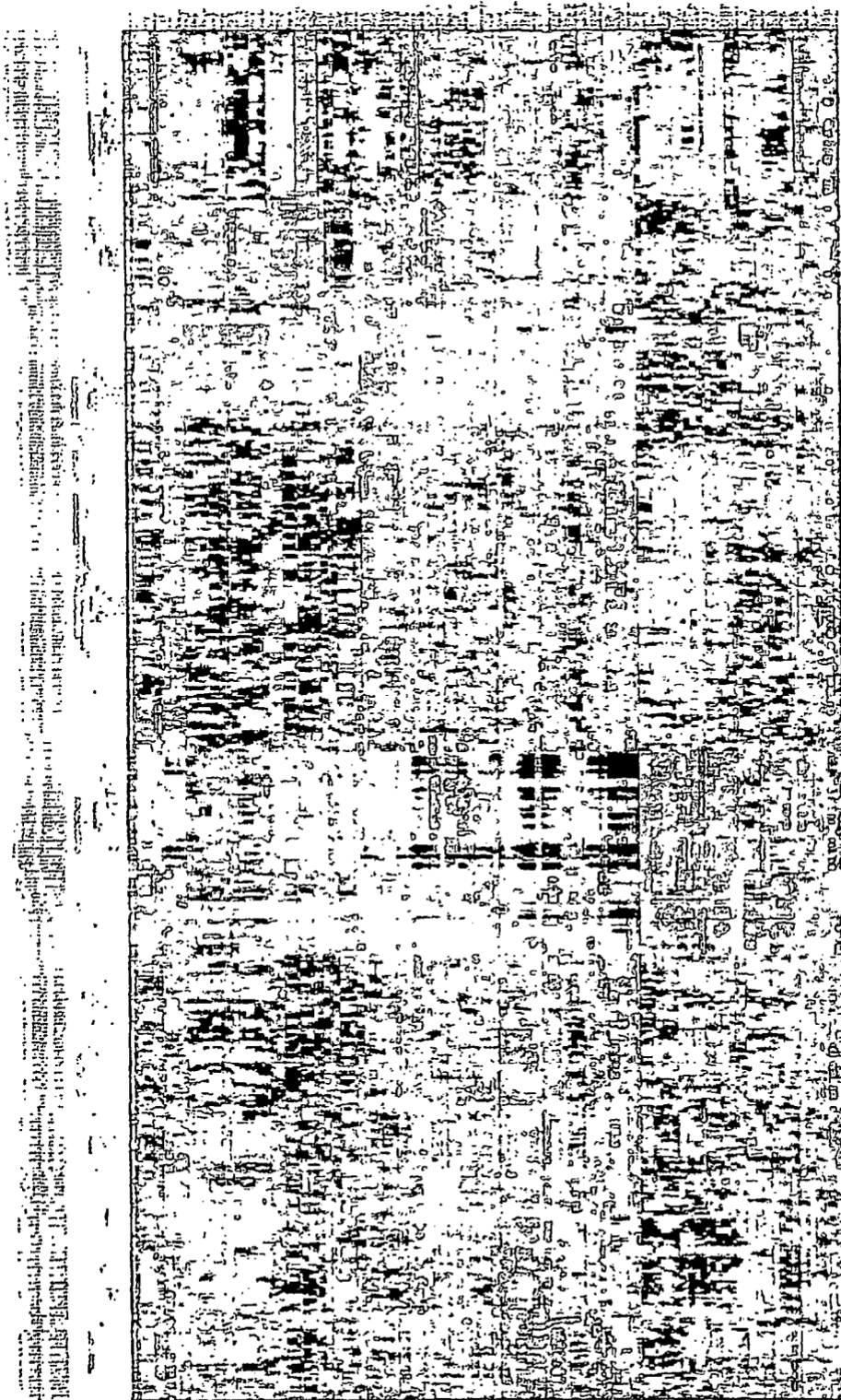


FIG. 2



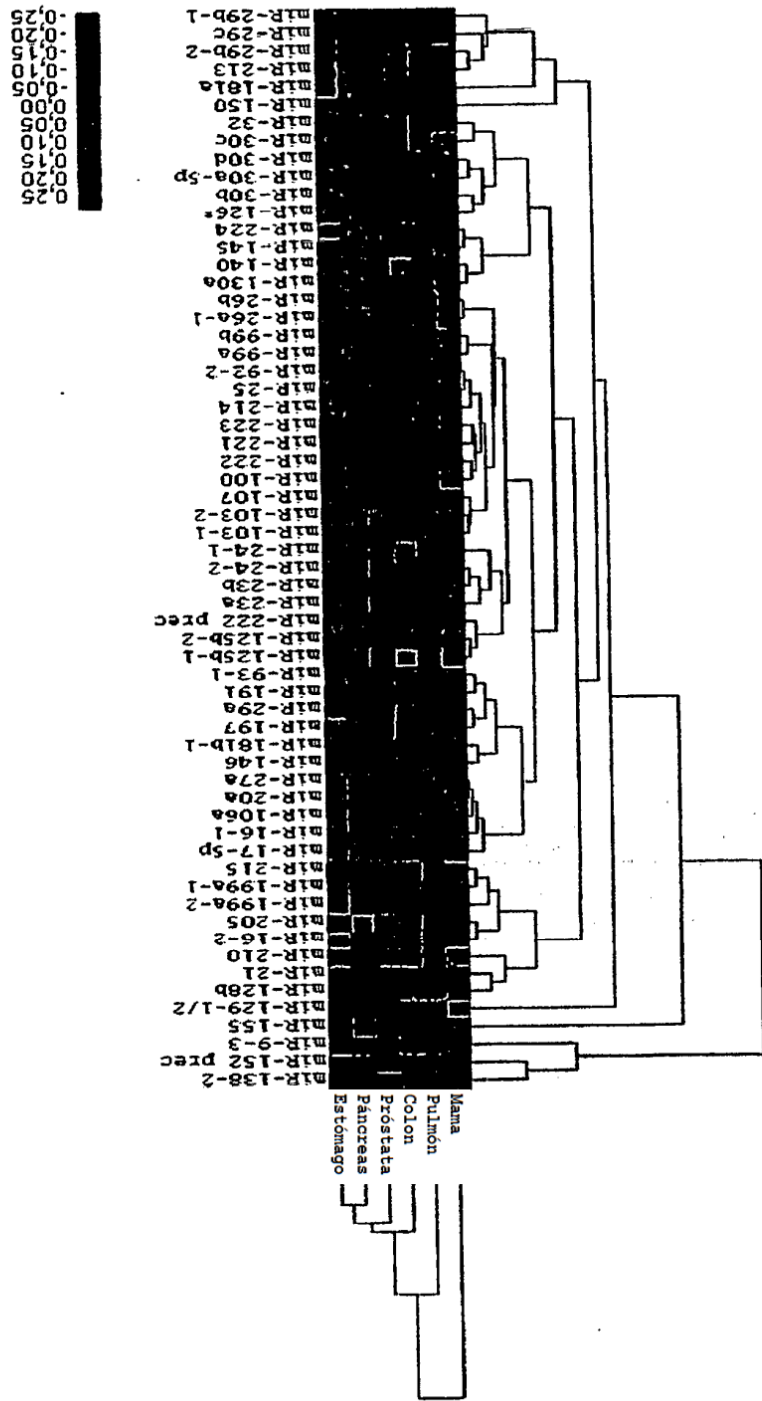


FIG. 4

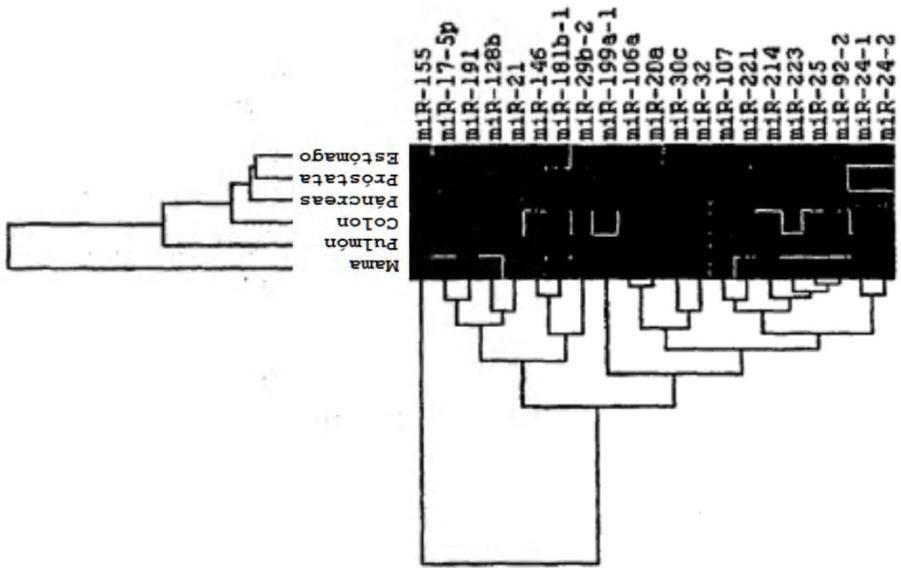


FIG. 5

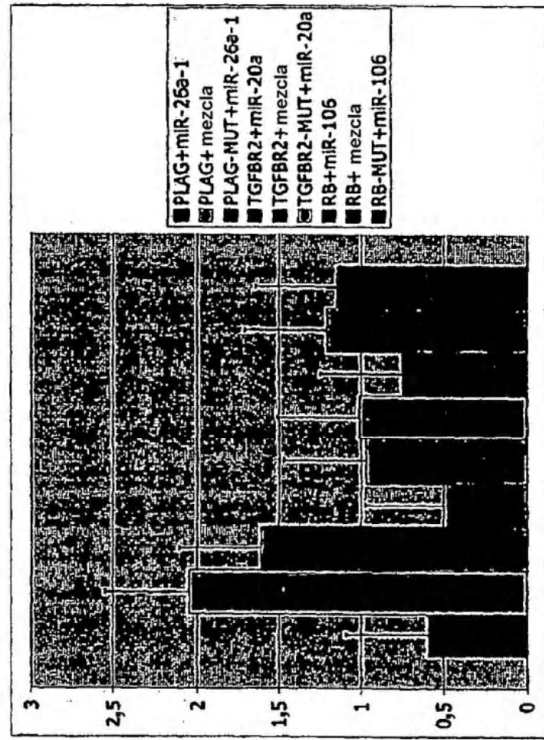
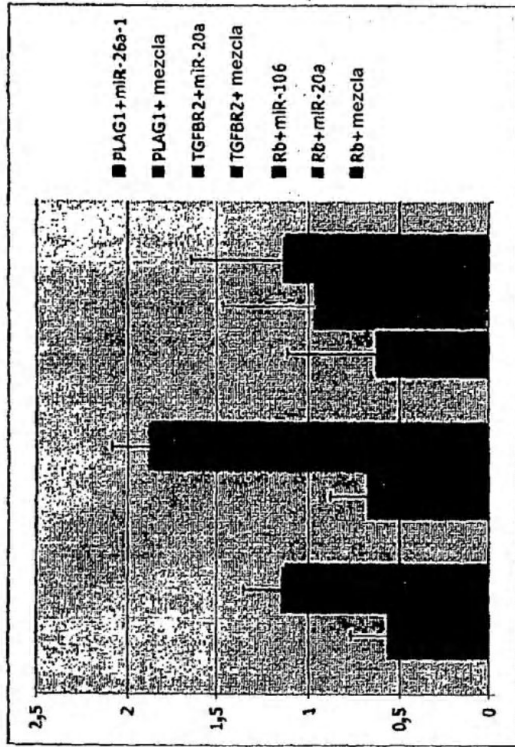


FIG. 6A



FIG. 6B



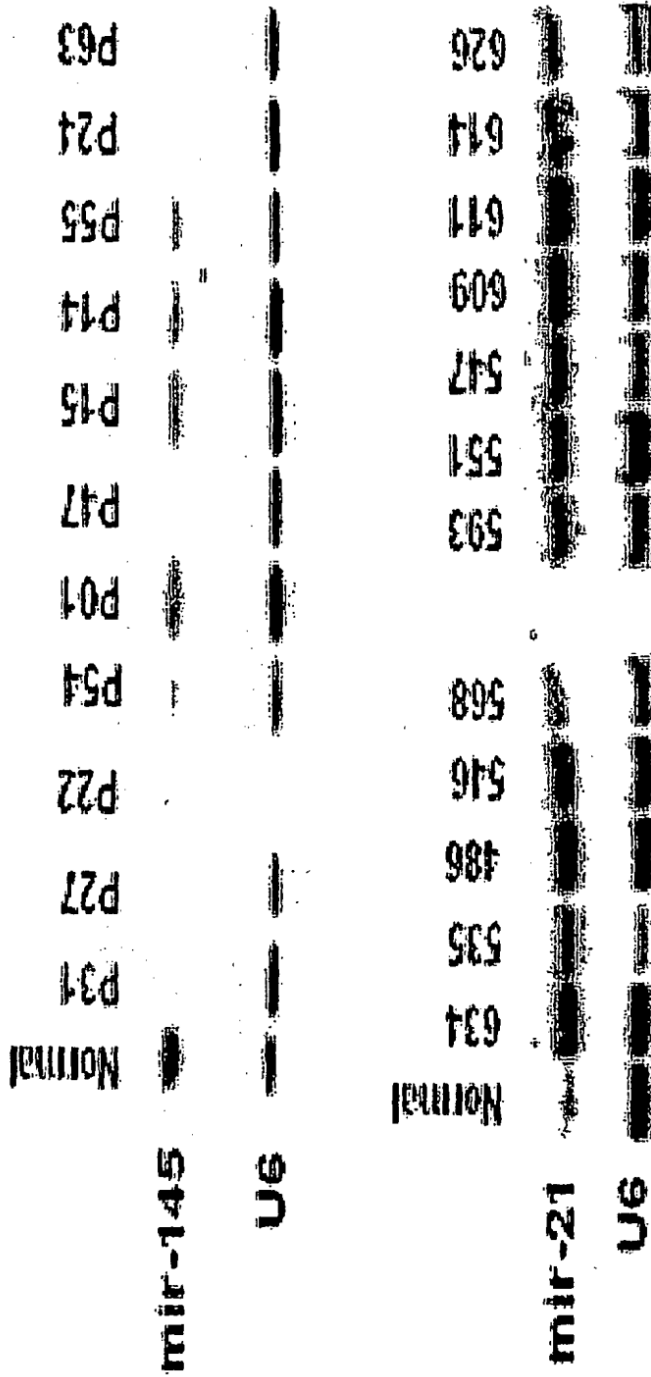


FIG. 7

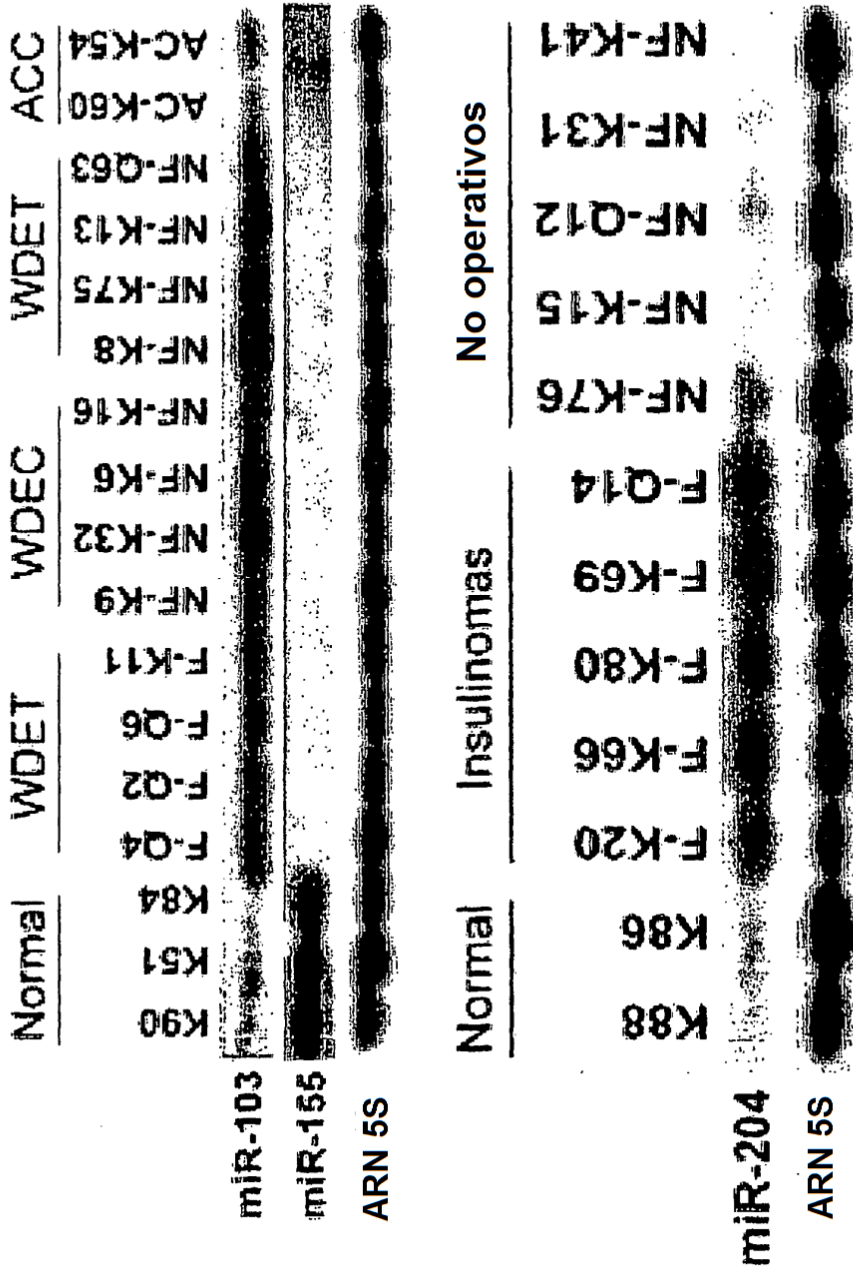


FIG. 8