

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 530 215**

51 Int. Cl.:

C07H 21/00 (2006.01)

A61K 31/7088 (2006.01)

A61P 37/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.10.2008 E 08847550 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.11.2014 EP 2207787**

54 Título: **Análogos de oligorribonucleótidos inmunoestimulantes que contienen restos de oligofosfato modificados**

30 Prioridad:

06.11.2007 US 2049

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

27.02.2015

73 Titular/es:

**ADIUTIDE PHARMACEUTICALS GMBH (100.0%)
Alt Fechenheim 34
60386 Frankfurt am Main, DE**

72 Inventor/es:

**DEBELAK, HARALD y
UHLMANN, EUGEN**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 530 215 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

Análogos de oligorribonucleótidos inmunoestimulantes que contienen restos de oligofosfato modificados

Antecedentes de la invención

5 En los últimos años se han descrito varias moléculas de ácidos nucleicos, que incluyen oligonucleótidos sintéticos, como moléculas inmunoestimulantes. Estas moléculas de ácidos nucleicos inmunoestimulantes incluyen oligodesoxinucleótidos (ODN) que contienen CpG, que señalizan mediante receptor similar a Toll 9 (TLR9), además de ARN bicatenario (ARNbc), que señala mediante receptor similar a Toll 3 (TLR3), y ARN monocatenario y oligorribonucleótidos (ORN), que señalizan mediante receptores similares a Toll 7 y 8 (TLR7 y TLR8).

10 También se ha informado de inducción muy potente de interferón por ARN monocatenarios (ARNmc) cortos, que se obtuvieron por transcripción *in vitro* con ARN polimerasas T3, T7 y Sp6. Kim DH y col. (2004) Nat Biotechnol 22:321-5. Este informe desveló adicionalmente que se requiere un 5'-trifosfato en el ORN transcrito *in vitro* para la inducción de interferón (IFN). Estos hallazgos también se desvelaron en la publicación de solicitud de patente de EE.UU. US 2006/0178334 A1.

15 Se informó por separado que el ARN de 5'-trifosfato es el ligando para la proteína I inducida por ácido retinoico (RIG-I) y que el grupo 5'-trifosfato sirve de distintivo molecular para la detección de ARN viral que conduce a fuerte inducción de IFN. Hornung V y col. (2006) Science 314:994-7.

20 Grupos 5'-trifosfato son compuestos energéticamente activados con una propensión a auto-descomponerse mediante hidrólisis. Bajo condiciones *in vivo*, los trifosfatos se escinden metabólicamente, por ejemplo, por 5'-fosfatasa tales como fosfatasa intestinal de ternera (CIP), y se tapa el ARN, de forma que la mayoría del ARN citoplásmico, sino todo, carece de 5'-trifosfatos expuestos.

Sumario de la invención

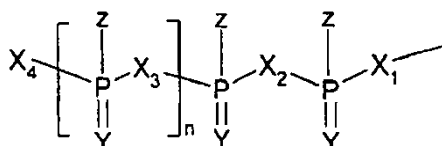
La presente invención proporciona oligorribonucleótidos (ORN) inmunoestimulantes y análogos de oligorribonucleótidos con estabilidad metabólica y química mejorada y actividad biológica mejorada, composiciones que contienen dichas moléculas inmunoestimulantes, y procedimientos para la preparación y uso de las mismas.

25 En ciertos aspectos, las moléculas inmunoestimulantes de la invención se caracterizan en parte por tener al menos un análogo de oligofosfato del extremo 5', por ejemplo, un análogo de 5'-trifosfato. Las moléculas inmunoestimulantes según este aspecto pueden incluir, en una realización, ARN que es ARN de otro modo no modificado. Según esta realización, el ORN tiene un oligofosfato del extremo 5' modificado y un ARN de otro modo no modificado. A pesar de tener ARN no modificado, el ORN según esta realización no puede obtenerse por transcripción *in vitro* con ARN polimerasas T3, T7 y Sp6 debido a que estas enzimas no pueden incorporar el análogo de oligofosfato del extremo 5'. Adicionalmente, según este aspecto de la invención, en una realización las moléculas inmunoestimulantes pueden incluir ARN que se caracteriza de otro modo por tener al menos un enlace internucleotídico modificado, residuo de azúcar, nucleobase, o cualquier combinación de los mismos. Según esta realización, el ORN tiene un oligofosfato del extremo 5' modificado y un ARN que está modificado de otro modo. El ORN según esta realización no puede obtenerse por transcripción *in vitro* con ARN polimerasas T3, T7 y Sp6 debido a que estas enzimas no pueden incorporar tanto el análogo de oligofosfato del extremo 5' como la al menos otra modificación de ARN.

40 En ciertos aspectos, las moléculas inmunoestimulantes de la invención se caracterizan en parte por tener al menos un trifosfato del extremo 5'. Las moléculas inmunoestimulantes según este aspecto pueden incluir, en una realización, ARN que se caracteriza de otro modo por tener al menos un enlace internucleotídico modificado, residuo de azúcar, nucleobase, o cualquier combinación de los mismos. Según esta realización, el ORN tiene un trifosfato del extremo 5' y un ARN que está de otro modo modificado. El ORN según esta realización no puede obtenerse por transcripción *in vitro* con ARN polimerasas T3, T7 y Sp6 debido a que estas enzimas no pueden incorporar la al menos una modificación de ARN.

45 En una realización, el ORN de la invención puede administrarse usando un sistema de administración, tal como una formulación de lípido.

La invención en un aspecto es un oligorribonucleótido aislado (ORN) que incluye un análogo de 5'-trifosfato proporcionado como



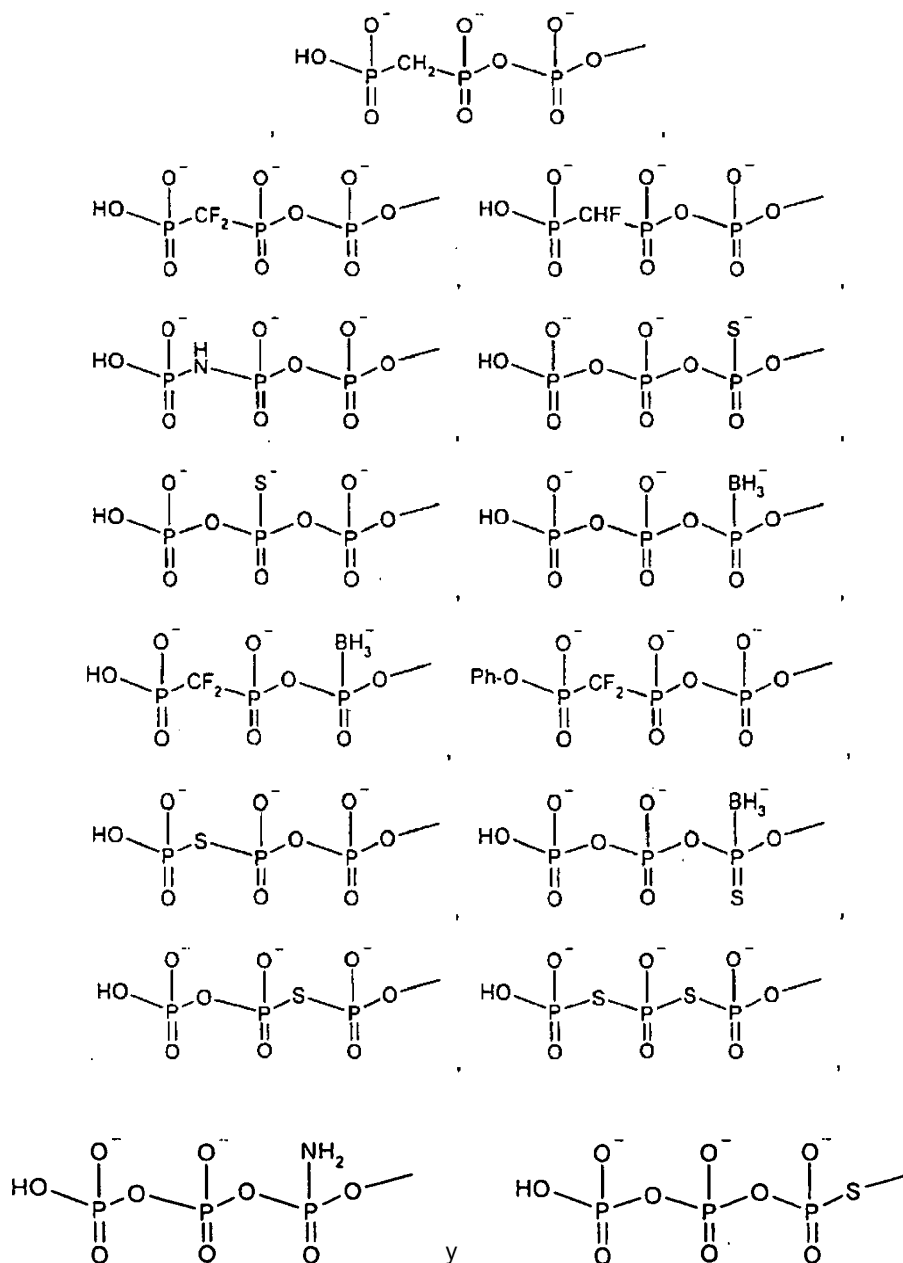
50 en la que

X₁ está seleccionado de O, S y NH y está ligado a un carbono 5' de un nucleótido del extremo 5' de ORN;
 X₂ está seleccionado de O, S y NH;
 cada X₃, cuando está presente, está seleccionado independientemente de O, S, NH, CH₂, CCl₂, CHF y CF₂;
 X₄ está seleccionado de OH, OR, SH, NHR, R, imidazol y Nu-O-P(Z)(Y)X₃, en las que R está seleccionado de
 5 un alquilo C₁-C₁₂ y un arilo C₆-C₁₀, y en la que Nu es un nucleósido;
 cada Y, independiente de cualquier otro, está seleccionado de O, S y NH; y
 cada Z, independiente de cualquier otro, está seleccionado de H, OH, SH, NH₂, NHR', BH₃, OPO₃H, OR' y R',
 en las que R' está seleccionado de alquilo C₁-C₁₂, alquenilo C₂-C₁₂, alquinilo C₂-C₁₂, arilo C₆-C₁₀ y alquil C₇-C₂₂-
 arilo; y
 10 n es 1;
 con la condición de que el análogo de 5'-trifosfato no sea 5'-trifosfato,
 y sales farmacéuticamente aceptables de dicho ORN.

En una realización, cada Y es O.

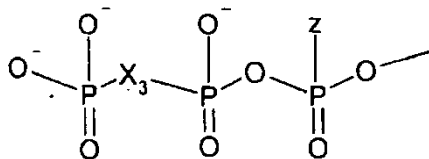
En una realización, X₄ está seleccionado de OH y O-fenilo. En una realización, X₄ es OH.

15 En una realización, el análogo de 5'-trifosfato está seleccionado del grupo que consiste en



20

En una realización, el análogo de 5'-trifosfato se proporciona como



en la que

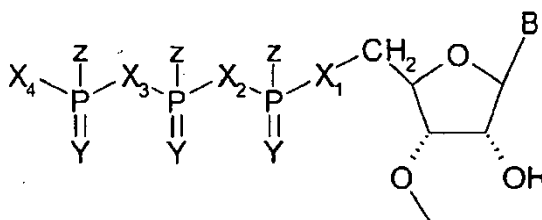
- 5 X_3 está seleccionado de O, S, NH, CH₂, CCl₂, CHF y CF₂; y
Z está seleccionado de H, OH, SH, NH₂, NHR', BH₃, OR' y R', en la que R' está seleccionado de alquilo C₁-C₁₂, alqueno C₂-C₁₂, alquino C₂-C₁₂, arilo C₆-C₁₀ y alquil C₇-C₂₂-arilo; con la condición de que el análogo de 5'-trifosfato no sea 5'-trifosfato.

En una realización, el nucleótido del extremo 5' es G.

En una realización, G del extremo 5' es parte de un dinucleótido seleccionado de GU, GC y GT.

- 10 En una realización, el nucleótido del extremo 5' no es G. Por ejemplo, el nucleótido del extremo 5' puede seleccionarse de A, C, U y T.

La invención en un aspecto es un oligorribonucleótido (ORN) aislado que comprende un extremo 5' proporcionado como



- 15 en la que

- X_1 está seleccionado de O, S y NH;
 X_2 está seleccionado de O, S y NH;
cada X_3 está seleccionado independientemente de O, S, NH, CH₂, CCl₂, CHF y CF₂;
20 X_4 está seleccionado de OH, OR, SH, NHR, R, imidazol y Nu-O-P(Z)(Y) X_3 , en las que R está seleccionado de un alquilo C₁-C₁₂ y un arilo C₆-C₁₀, y en la que Nu es un nucleósido;
cada Y, independiente de cualquier otro, está seleccionado de O, S y NH; y
cada Z, independiente de cualquier otro, está seleccionado de H, OH, SH, NH₂, NHR', BH₃, OPO₃H, OR' y R', en las que R' está seleccionado de alquilo C₁-C₁₂, alqueno C₂-C₁₂, alquino C₂-C₁₂, arilo C₆-C₁₀ y alquil C₇-C₂₂-arilo; y
25 B es H o es una nucleobase seleccionada de guanina, adenina, citosina, uracilo, timina e hipoxantina, y sales farmacéuticamente aceptables de dicho ORN.

En una realización, cada Y es O.

En una realización, X_4 está seleccionado de OH y O-fenilo. En una realización, X_4 es OH.

Para cada aspecto de la invención:

- 30 En una realización, el ORN comprende al menos un motivo inmunoestimulante seleccionado del grupo que consiste en RURGY, GUAGU, GUUGB, GUGUG, GUGUU, G/C-U-A/C-G-G-C-A-C, UUGUGG, UGGUUG, GUGUGU, GGGUUU, CUGU, UUGU, CUUU y UUUU, en la que R es purina; Y es pirimidina; B es G, C, T o U; G/C es G o C; y A/C es A o C.

- 35 En una realización, el ORN comprende al menos un motivo inmunoestimulante seleccionado del grupo que consiste en NCUCAN y UCA, en la que N es C, A o G.

En una realización, el ORN comprende además al menos un enlace internucleosídico modificado. En una realización, el enlace internucleosídico modificado está seleccionado del grupo que consiste en fosforotioato y fosforditioato. En una realización, el enlace internucleosídico modificado es fosforotioato.

- 40 En una realización, el ORN comprende además al menos un residuo de azúcar modificado. En una realización, el residuo de azúcar modificado está seleccionado del grupo que consiste en α -arabinofuranosa, α -D-ribosa, β -D-xilo-

furanosa, α -L-ribosa, 2'-[O-alkil (C₁-C₆)-O-alkil (C₁-C₆)]-ribosa, 2'-amino-2'-desoxirribosa, 2'-fluoroarabinofuranosa, 2'-fluoro-2'-desoxirribosa, 2'-O-alkil (C₁-C₆)-ribosa, 2'-O-alkenil (C₂-C₆)-ribosa, 2'-O-metilribosa, ribosa con puente de 2'-O,4'-C-alkileno (por ejemplo, ribosa con puente de 2'-O,4'-C-metileno (LNA) y ribosa con puente de 2'-O,4'-C-etileno (ENA)) y β -L-ribosa.

5 En una realización, el ORN comprende además al menos una nucleobase modificada. En una realización, la nucleobase modificada está seleccionada del grupo que consiste en 2,6-diaminopurina; 2-amino-6-cloropurina; 2-aminopurina; 2-tiouracilo; 4-tiouracilo; 5-alkil (C₁-C₆)-citosina; 5-alkil (C₁-C₆)-uracilo; 5-alkenil (C₂-C₆)-citosina; 5-alkenil (C₂-C₆)-uracilo; 5-alkil (C₂-C₆)-citosina; 5-alkinil (C₂-C₆)-uracilo; 5-(hidroximetil)uracilo; 5-aminouracilo; 5-bromocitosina; 5-bromouracilo; 5-clorocitosina; 5-clouracilo; 5-fluorocitosina; 5-flourouracilo; 5-yodouracilo; 5-hidroxicitosina; 5-metilcitosina; 5-metiluracilo; N4-etilcitosina; 6-tioguanina; 7-deaza-7-alkinil (C₂-C₆)-guanina; guanina 7-deaza-7-sustituida; purina 7-deaza-7-sustituida; guanina 7-deaza-8-sustituida; purina 7-deaza-8-sustituida; 7-deazaguanina; 8-azaguanina; 8-azapurina; 8-hidroxiguanina; 8-hidroxi-adenina; dihidouracilo; hidrógeno (nucleótido abásico); hipoxantina; N²-dimetilguanina; pseudouracilo; y 7-deazapurina sustituida.

En una realización, el ORN comprende además al menos un nucleótido abásico.

15 En una realización, el ORN comprende al menos un desoxirribonucleótido.

En una realización, el ORN es monocatenario.

En una realización, el ORN es bicatenario.

20 En una realización, el ORN es bicatenario y las hebras complementarias están ligadas covalentemente juntas tanto por nucleótidos como por restos no nucleotídicos. Tales ORN bicatenarios incluyen estructuras de horquilla (o, equivalentemente, tallo-lazo), por ejemplo, ARNhp que puede procesarse para eliminar el lazo y dejar el ARN dúplex.

En una realización, un extremo 3' del ORN está conjugado por un conector a un extremo 3' de otro oligonucleótido.

25 En una realización, el ORN comprende además un resto lipófilo conjugado con el ORN. En una realización, el resto lipófilo está seleccionado del grupo que consiste en colesterilo, palmitilo, hexadecilglicerilo, octadecilglicerilo, dihexadecilglicerilo, dioctadecilglicerilo y acilo graso. En una realización, el resto lipófilo está conjugado con un extremo 3' del ORN.

30 En una realización, el ORN comprende un dominio de poli-G. Como se usa en el presente documento, un dominio de poli-G se refiere a una secuencia de al menos tres nucleótidos G consecutivos, más preferentemente al menos cuatro nucleótidos G consecutivos, o en una realización un primer grupo de al menos tres nucleótidos G consecutivos ligados a un segundo grupo de al menos tres nucleótidos G consecutivos por un dinucleótido UU o TT interviniente (es decir, GGGUUGGG o GGGTTGGG). En una realización, la secuencia de poli G permite la formación de tétradas de G. En una realización, el dominio de poli G está compuesto por ribonucleótidos que contienen G, desoxinucleótidos, nucleótidos de LNA, nucleótidos de ENA, 2'-O-alkil-nucleótidos (por ejemplo, 2'-O-metil-nucleótidos), 2'-[O-alkil (C₁-C₆)-O-alkil (C₁-C₆)]-ribosa, 2'-amino-2'-desoxirribosa, 2'-fluoro-2'-desoxinucleótidos, o cualquier combinación de los mismos. En una realización, el dominio de poli-G se produce en cualquier parte en el ORN, excepto por un extremo 5'. En una realización, el dominio de poli G se produce en un extremo 3' del ORN.

40 En una realización, el ORN puede formar estructuras de mayor orden en disolución. En una realización, las estructuras de mayor orden se facilitan por la formación de la tétrada G. En una realización, las estructuras de mayor orden se facilitan por la formación de dúplex de Watson-Crick.

En una realización, el ORN incluye adicionalmente un fosfato o análogo de fosfato ligado al extremo 3' del ORN.

En una realización, el ORN incluye adicionalmente un 2'-O-metil-nucleósido en el extremo 3' del ORN.

En una realización, el ORN incluye adicionalmente un 3'-O-metil-nucleósido en el extremo 3' del ORN.

45 En una realización, el ORN incluye adicionalmente una cola de poliA en el extremo 3'. En una realización, la cola de poliA en el extremo 3' del ORN está ligada al ORN mediante un enlace de 3'5'. En una realización, la cola de poliA en el extremo 3' del ORN está ligada al ORN mediante un enlace 2'5'. Una cola de poliA es una secuencia de al menos 3-100 nucleótidos A consecutivos. Por ejemplo, una cola de poliA en una realización es AAAAAAAAAAAAAA (SEC ID N°: 1). Para una cola de poliA en el extremo 3' del ORN ligado al ORN mediante un enlace 3'5', una cola de poliA en una realización tiene 10-50 nucleótidos A consecutivos. Para una cola de poliA en el extremo 3' del ORN ligado al ORN mediante un enlace 2'5', una cola de poliA en una realización tiene 3-10 nucleótidos A consecutivos.

50 En una realización, el ORN tiene 2-100 nucleótidos de longitud.

En una realización, el ORN tiene 4-40 nucleótidos de longitud.

En una realización, el ORN tiene 6-30 nucleótidos de longitud.

En una realización, el ORN tiene una secuencia proporcionada como UUGUUGUUGUUGUUGUUGUU (SEC ID N°: 429).

5 En un aspecto, la invención es una composición farmacéutica que incluye un oligorribonucleótido aislado de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En una realización, la composición farmacéutica incluye además un antígeno.

10 En una realización, el ORN se formula de manera que se dirija el ORN al citosol, liposomas, o a tanto el citosol como los liposomas. En una realización, el ORN se administra como parte de un sistema de administración de ácidos nucleicos. En una realización, el sistema de administración de ácidos nucleicos incluye un lípido catiónico. En una realización, el sistema de administración de ácidos nucleicos administra el ORN al citosol de una célula. En una realización, el sistema de administración de ácidos nucleicos administra el ORN al compartimento endosómico de una célula, en el que el ORN puede encontrar ciertos TLR tales como TLR7 y TLR8.

15 En un aspecto, el ORN de la invención es para su uso en un procedimiento de potenciamiento de una respuesta inmunitaria en un sujeto. El procedimiento según este aspecto incluye la etapa de administrar a un sujeto en necesidad de una respuesta inmunitaria potenciada una cantidad eficaz de un oligorribonucleótido de la invención para potenciar la respuesta inmunitaria en el sujeto.

En una realización, la respuesta inmunitaria comprende la producción de una citocina seleccionada del grupo que consiste en interferón alfa (IFN- α), interleucina 12 (IL-12), y una combinación de los mismos.

En una realización, la respuesta inmunitaria es una respuesta inmunitaria tipo Th1.

20 En una realización, el sujeto tiene inmunosupresión resultante de quimioterapia y/o exposición a radiación terapéutica.

En una realización, el sujeto tiene inmunosupresión resultante de exposición a radiación accidental.

25 En un aspecto, el ORN de la invención es para su uso en un procedimiento de tratamiento de un sujeto que tiene cáncer. El procedimiento según este aspecto incluye la etapa de administrar al sujeto una cantidad eficaz de un oligorribonucleótido de la invención para tratar el cáncer.

El ORN de la invención en un aspecto es para su uso en un procedimiento de tratamiento de un sujeto que tiene una afección alérgica, distinta de asma. El procedimiento según este aspecto incluye la etapa de administrar al sujeto una cantidad eficaz de un oligorribonucleótido de la invención para tratar la afección alérgica.

30 El ORN de la invención en un aspecto es para su uso en un procedimiento de tratamiento de un sujeto que tiene asma. El procedimiento según este aspecto incluye la etapa de administrar al sujeto una cantidad eficaz de un oligorribonucleótido de la invención para tratar el asma. En una realización, el asma es asma alérgica.

35 El ORN de la invención en un aspecto es para su uso en un procedimiento de tratamiento de un sujeto que tiene una infección. El procedimiento según este aspecto incluye la etapa de administrar al sujeto una cantidad eficaz de un oligorribonucleótido de una cualquiera de las reivindicaciones A1-F24 para tratar la infección. En una realización, la infección es una infección viral. En una realización, la infección es una infección bacteriana.

40 El ORN de la invención en un aspecto es para su uso en un procedimiento de vacunación de un sujeto contra un antígeno. El procedimiento según este aspecto incluye la etapa de administrar al sujeto una cantidad eficaz de un oligorribonucleótido de la invención y el antígeno. En una realización, el antígeno está seleccionado del grupo que consiste en proteínas, péptidos, hidratos de carbono, lípidos, vacunas de ADN, vacunas de ARN, y cualquier combinación de los mismos.

La divulgación en un aspecto es un procedimiento de preparación de un ORN de la invención. El procedimiento según este aspecto incluye la etapa de sintetizar químicamente el ORN.

La divulgación en un aspecto es un procedimiento de preparación de un ORN de la invención. El procedimiento según este aspecto incluye la etapa de sintetizar el ORN sobre un soporte sólido.

45 La divulgación en un aspecto es un procedimiento de preparación de un ORN de la invención. El procedimiento según este aspecto incluye las etapas de activar un ORN con un 5'-monofosfato con un reactivo activante y a continuación hacer reaccionar el ORN activado con pirofosfato o un análogo de pirofosfato, para dar un trifosfato o análogo de trifosfato.

50 La divulgación en un aspecto es un procedimiento de preparación de un ORN de la invención. El procedimiento según este aspecto incluye las etapas de sintetizar el ORN sobre un soporte sólido; hacer reaccionar un nucleótido en un extremo 5' del ORN con 2-cloro-4H-1,3,2-benzodioxo-fosforin-4-ona en un disolvente adecuado y en presencia de una base; hacer reaccionar el ORN con pirofosfato o un análogo de pirofosfato; oxidar el ORN con un reactivo

oxidante; y desproteger el ORN, para dar un trifosfato o análogo de trifosfato.

En una realización, la base es diisopropiletilamina.

En una realización, el disolvente es diclorometano.

En una realización, el pirofosfato o análogo de pirofosfato es una sal de tetra-n-butilamonio.

5 En una realización, el pirofosfato o análogo de pirofosfato es una sal de tri-n-butilamonio.

En una realización, el reactivo oxidante es yodo.

En una realización, el reactivo oxidante es un peróxido.

En una realización, el reactivo oxidante es reactivo de sulfurización.

En una realización, el reactivo oxidante es un borano.

10 La divulgación en un aspecto es un procedimiento de preparación de una composición farmacéutica. El procedimiento según este aspecto incluye la etapa de mezclar al menos un ORN de la invención con un excipiente o vehículo fisiológicamente aceptable. En una realización, el vehículo comprende un lípido catiónico.

La invención en un aspecto es un ORN aislado de la invención, en el que el ORN comprende una secuencia complementaria a un ARN diana.

15 En una realización, el ARN diana es un ARN viral.

En una realización, el ARN diana se deriva de un gen causante de tumor.

La invención en un aspecto es un ORN aislado de la invención, en el que el ORN es parte de un ARN bicatenario y en la que al menos una hebra del ARN bicatenario es complementaria a un ARN diana.

En una realización, el ARN diana es un ARN viral.

20 En una realización, el ARN diana se deriva de un gen causante de tumor.

En una realización, ambas hebras del ARN bicatenario tienen un 5'-trifosfato o análogo de 5'-trifosfato.

Breve descripción de los dibujos

La FIG. 1 representa una derivatización después de la síntesis del oligorribonucleótido 5'-monofosfato para dar el oligorribonucleótido 5'-trifosfato.

25 La FIG. 2 representa una síntesis en fase sólida del oligorribonucleótido 5'-trifosfato.

Descripción detallada de la invención

La síntesis química de ORN con un trifosfato o trifosfato modificado en el extremo 5' no se ha descrito previamente en la bibliografía. El ORN con un grupo 5'-trifosfato puede prepararse por transcripción *in vitro* usando ARN polimerasas T3, T7 y Sp6. Por ejemplo, la preparación de ORN-5'-trifosfatos se ha conseguido previamente usando ARN polimerasa T7 y moldes de ADN sintético que contienen el promotor T7. Milligan y col. (1987) *Nucleic Acids Res* 15:8783-8. Además, la preparación enzimática se hace en pequeñas cantidades solo. Las ARN polimerasas aceptan nucleósido-trifosfatos no modificados y nucleósido-[alfa-S]-trifosfatos, produciendo el último ORN modificado con fosforotioato enantioméricamente puro con un 5'-[alfa-S]-trifosfato.

30 Los promotores de la polimerasa y polimerasas tienen ciertas limitaciones adicionales. El 5'-nucleótido (+1) debe ser una G y el segundo nucleótido en el extremo 5' (+2) debe ser G o A. Por tanto, el ORN con pirimidinas en el extremo 5' puede no prepararse por transcripción *in vitro* (Promega Notes 94, Agosto de 2006). Además, el procedimiento enzimático parece no ser apropiado para preparar grandes cantidades de ORN-5'-trifosfatos requeridos para aplicaciones terapéuticas. A diferencia, la síntesis química de ORN con grupos trifosfato modificados puede proporcionar cualquier secuencia, y puede realizarse la síntesis a una escala adecuada para aplicaciones terapéuticas.

35 En principio, hay dos estrategias básicas de cómo los ORN-5'-trifosfatos y derivados de los mismos pueden sintetizarse químicamente. En primer lugar, el ORN puede sintetizarse por procedimientos convencionales de síntesis de oligonucleótidos como ORN-5'-monofosfato, que se purifica opcionalmente y a continuación se convierte después de la síntesis en el ORN-5'-trifosfato correspondiente. El ORN-5'-monofosfato puede activarse por reactivos de condensación, tales como bromuro de cianógeno/imidazol, N-cianoimidazol, o carbodiimidias (CDI), y a continuación hacerse reaccionar con pirofosfato o un pirofosfato modificado para dar el derivado de trifosfato ORN-5'-trifosfato correspondiente. Véase la FIG. 1.

Alternativamente, puede sintetizarse ORN-5'-trifosfato sobre soporte sólido. La química básica subyacente a esta vía se ha descrito para la síntesis de nucleósido-5'-trifosfatos monoméricos. Ludwig y Eckstein (1989) J Org Chem 54:631-5. Esta ruta de síntesis se ha adaptado después para la síntesis de ADN corto con un 5'-trifosfato. Lebedev AV y col. Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids (2001) 20(4-7):1403-9).

- 5 Este procedimiento básico se ha desarrollado ahora adicionalmente por el solicitante para la síntesis de ARN con un 5'-trifosfato y también con restos de 5'-trifosfato modificados. Véase la FIG. 2. El ORN puede sintetizarse sobre el soporte polimérico usando síntesis de ARN de fosoramidito estándar. Después del acoplamiento del último nucleótido, el grupo dimetoxitritilo (DMT) se escinde del último nucleótido, produciendo un grupo 5'-hidroxilo no protegido que se hace reaccionar con 2-cloro-4H-1,3,2-benzodioxo-fosforin-4-ona y diisopropiletilamina (DIPEA) en diclorometano para dar el producto intermedio de fosfito de salicilo trivalente. El uso de DIPEA en diclorometano produjo mayor rendimiento en comparación con la mezcla de dioxano/piridina (4:1) originalmente descrita por Lebedev y col. El producto intermedio reactivo se convierte posteriormente en el 5'-trifosfito cíclico mediante reacción con pirofosfato (X es O) o un pirofosfato modificado (X es diferente de O; por ejemplo, CH₂, CCl₂, NH o CF₂). El pirofosfato como sal de tetra-butilamonio parece dar mayor rendimiento de trifosfato en comparación con la sal de tri-butilamonio. A continuación, el trifosfito cíclico se oxida con yodo/agua, disulfuro de fenilacetilo (PADS) o complejo de borano-diisopropiletilamina (DIPEA), respectivamente, dando después del tratamiento con amoniaco/etanol el trifosfato correspondiente (Z es O), α-tiotrifosfato (Z es S) o α-boranotrifosfato (Z es BH₃), respectivamente. El tratamiento con amoniaco también escinde el ORN del soporte sólido y elimina todos los grupos protectores, excepto el grupo 2'-O-terc-butil-dimetilsililo, que se elimina por tratamiento con fluoruro posterior.
- 10
- 15
- 20 Dependiendo del tipo de pirofosfato y el reactivo de oxidación, puede prepararse una gran variedad de análogos de ORN-5'-trifosfato modificados de diferente forma. Algunos ejemplos de y análogos de trifosfato, además de los pirofosfatos usados y reactivos oxidantes, se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1: Ejemplos típicos de trifosfatos y reactivos usados para su síntesis.

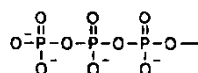
Abreviatura	Análogo de trifosfato	Pirofosfato	Oxidante
---			Yodo/agua
-CH ₂ --			Yodo/agua
-CCl ₂ --			Yodo/agua
--*			PADS
--&			Borano/DIPEA
-NH--			Yodo/agua
-CHF--			Yodo/agua
-CF ₂ --			Yodo/agua

- 25 La invención proporciona varios oligorribonucleótidos (ORN) que incluyen un 5'-trifosfato o análogo de 5'-trifosfato unido a un nucleótido del extremo 5' del ORN. Como se usa en el presente documento, el término "oligorribonucleótido" se refiere en general a un polímero de 2-100 ribonucleótidos y/o análogos de ribonucleótidos. Oligorribonucleótidos que incluyen al menos un análogo de ribonucleótido también se denominan análogos de oligorribonucleótidos. Así, la invención contempla oligorribonucleótidos que, aparte de un 5'-trifosfato o análogo de
- 30 5'-trifosfato, son oligorribonucleótidos tradicionales, además de oligorribonucleótidos que, aparte de un 5'-trifosfato o análogo de 5'-trifosfato, son análogos de oligorribonucleótidos.

Excepto como pueda especificarse de otro modo en el presente documento, los términos “ribonucleótido” y “nucleótido” se usan indistintamente para referirse a una molécula compuesta de un azúcar de D-ribosa ligada a un grupo ácido fosfórico y una nucleobase heterocíclica (tal como guanina, adenina, citosina o uracilo). Una unidad de base-azúcar se llama un nucleósido, y una unidad de base-azúcar-ácido fosfórico se llama un nucleótido.

- 5 En una realización, el oligorribonucleótido es un polímero lineal. En una realización, el oligorribonucleótido es un polímero ramificado que incluye al menos un 5'-trifosfato o análogo de 5'-trifosfato.

En una realización, el ORN tiene un 5'-trifosfato unido a un nucleótido del extremo 5' del ORN. Como se usa en el presente documento, un 5'-trifosfato tiene su significado usual y tiene una fórmula estructural proporcionada como

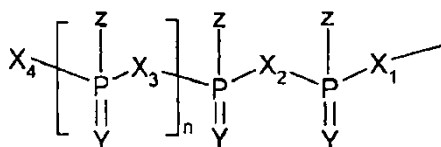


- 10 Se entenderá por expertos en la materia que uno cualquiera o más de los grupos O⁻ puede representarse equivalentemente por hidroxilo (OH). El ORN según esta realización es un análogo de oligorribonucleótido que incluye al menos un nucleótido modificado y no puede prepararse por medios enzimáticos, por ejemplo, por transcripción *in vitro* usando ARN polimerasas T3, T7 o Sp6. Como se describe en detalle en cualquier parte en el presente documento, un nucleótido modificado incluye un azúcar, fosfato y/o nucleobase heterocíclica que se modifica en comparación con características correspondientes de los nucleótidos naturales G, A, C y U.

- 15 En una realización, el ORN tiene un análogo de 5'-trifosfato unido a un nucleótido del extremo 5' del ORN. Como se usa en el presente documento, un análogo de 5'-trifosfato tiene una estructura como se desvela en el presente documento y excluye 5'-trifosfato. El ORN según esta realización puede, pero no necesita necesariamente, incluir al menos un nucleótido modificado. Así, en una realización, la invención proporciona un oligorribonucleótido tradicional, excepto por la presencia de un análogo de 5'-trifosfato. En otra realización, la invención proporciona un análogo de oligorribonucleótido adicionalmente modificado por la presencia de un análogo de 5'-trifosfato. Debe observarse que el ORN de la invención que tiene un análogo de 5'-trifosfato generalmente no puede prepararse por medios enzimáticos, por ejemplo, por transcripción *in vitro* usando ARN polimerasas T3, T7 o Sp6.

- 20 El 5'-trifosfato o análogo de 5'-trifosfato está ligado a un nucleótido del extremo 5' del ORN. Como se usa en el presente documento, un “5'-trifosfato” tiene su significado usual e indica un grupo trifosfato (mostrado anteriormente) ligado covalentemente al carbono 5' de un nucleótido del extremo 5' de un ORN. Como se usa en el presente documento, un “análogo de 5'-trifosfato” tiene un significado correspondiente e indica un análogo de trifosfato (como se desvela en el presente documento) ligado covalentemente al carbono 5' de un nucleótido del extremo 5' de un ORN. Un nucleótido del extremo 5' de un ORN se refiere al primer nucleótido en un ORN como se representa en la orientación 5' a 3'; también se denomina el nucleótido en la posición +1.

En una realización, el análogo de 5'-trifosfato se refiere a



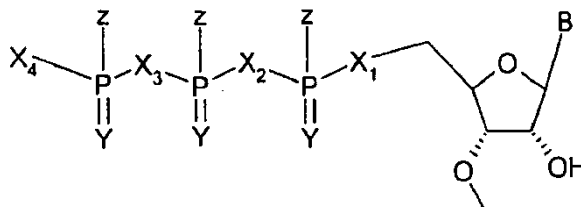
en la que

- 35 X₁ está seleccionado de O, S y NH y está ligado a un carbono 5' de un nucleótido del extremo 5' del ORN;
 X₂ está seleccionado de O, S y NH;
 cada X₃, cuando está presente, está seleccionado independientemente de O, S, NH, CH₂, CHF y CF₂;
 X₄ está seleccionado de OH, OR, SH, NHR, R, imidazol y Nu-O-P(Z)(Y)X₃, en las que R está seleccionado de un alquilo C₁-C₁₂ y un arilo C₆-C₁₀, y en la que Nu es un nucleósido;
 cada Y, independiente de cualquier otro, está seleccionado de O, S y NH; y
 40 cada Z, independiente de cualquier otro, está seleccionado de H, OH, SH, NH₂, NHR', BH₃, OPO₃H, OR' y R', en las que R' está seleccionado de alquilo C₁-C₁₂, alqueno C₂-C₁₂, alquino C₂-C₁₂, arilo C₆-C₁₀ y alquil C₇-C₂₂-arilo; y n es 1. Con respecto a Z y X₄ se entenderá por expertos en la materia que uno cualquiera o más de los grupos OH, SH, BH₃ y OPO₃H puede representarse equivalentemente como O', S', BH₃⁻ y OPO₃⁻, respectivamente.
- 45 Alquilo C₁-C₁₂ se refiere a metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo y dodecilo, tanto sin ramificar (n-alquilo) como ramificado (por ejemplo, iso-alquilo, tal como iso-propilo, iso-butilo, iso-amilo, iso-bornilo, iso-mentilo, terc-butilo), o para C₂₆ también ciclo-alquilo, tal como ciclo-hexilo.
 Arilo C₆-C₁₀ incluye, pero no se limita a, fenilo, piridilo, naftilo, quinolinilo e isoquinolinilo.
 Alqueno C₂-C₁₂ incluye, pero no se limita a, etilenilo, propilenilo, 1-butenilo, 1-pentenilo, 1-hexenilo, 1-heptenilo, 1-octenilo, 1-nonenilo, 1-decenilo, cis-2-butenilo, trans-2-butenilo, isobutenilo, cis-2-pentenilo, trans-2-pentenilo, 3-metil-1-butenilo, 2-metil-2-butenilo, 2,3-dimetil-2-butenilo, hexadienilo, geranilo y fitilo.
 50 Alquino C₂-C₁₂ incluye, pero no se limita a, acetilenilo, propinilo, 1-butenilo, 1-pentinilo, 1-hexinilo, 1-heptinilo,

1-octinilo, 1-noninilo, 1-decinilo, 2-butinilo, 2-pentinilo, 3-metil-1-butinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 3,3-dimetil-1-butinilo, 4-octinilo y 5-decinilo.

Alquil C₇-C₂₂-arilo incluye, pero no se limita a, bencilo, fenilo, fenil-2-etilo y fenil-3-propilo. En una realización R' es tocoferilo (un alquil C₂₉-arilo).

- 5 En una realización, el ORN comprende un nucleósido del extremo 5' o análogo de nucleósido del extremo 5' ligado a un 5'-trifosfato o análogo de 5'-trifosfato proporcionado como

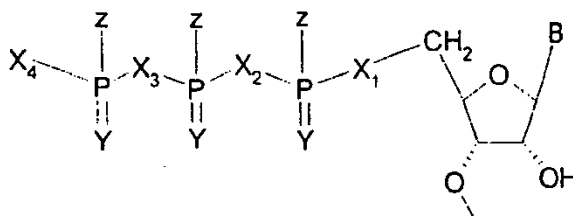


en la que

- 10 X₁ está seleccionado de O, S y NH;
 X₂ está seleccionado de O, S y NH;
 cada X₃ está seleccionado independientemente de O, S, NH, CH₂, CCl₂, CHF y CF₂;
 X₄ está seleccionado de OH, OR, SH, NHR, R, imidazol y Nu-O-P(Z)(Y)X₃, en las que R está seleccionado de un alquilo C₁-C₁₂ y un arilo C₆-C₁₀, y en la que Nu es un nucleósido;
 15 cada Y, independiente de cualquier otro, está seleccionado de O, S y NH; y
 cada Z, independiente de cualquier otro, está seleccionado de H, OH, SH, NH₂, NHR', BH₃, OPO₃H, OR' y R', en la que R' está seleccionado de alquilo C₁-C₁₂, alquenilo C₂-C₁₂, alquinilo C₂-C₁₂, arilo C₆-C₁₀ y alquil C₇-C₂₂-arilo; y
 B es H o es una nucleobase seleccionada de adenina, citosina, uracilo, timina e hipoxantina.

- 20 Con respecto a Z y X₄ se entenderá por los expertos en la materia que uno cualquiera o más de los grupos OH, SH, BH₃ y OPO₃H puede representarse equivalentemente como O⁻, S⁻, BH₃⁻ y OPO₃⁻, respectivamente. Alquilo C₁-C₁₂, arilo C₆-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₂, alquinilo C₂-C₁₂ y alquil C₇-C₂₂-arilo son como se han descrito anteriormente.

En una realización, el ORN comprende un extremo 5' proporcionado como



en la que

- 25 X₁ está seleccionado de O, S y NH;
 X₂ está seleccionado de O, S y NH;
 cada X₃ está seleccionado independientemente de O, S, NH, CH₂, CCl₂, CHF y CF₂;
 X₄ está seleccionado de OH, OR, SH, NHR, R, imidazol y Nu-O-P(Z)(Y)X₃, en las que R está seleccionado de un alquilo C₁-C₁₂ y un arilo C₆-C₁₀, y en la que Nu es un nucleósido;
 30 cada Y, independiente de cualquier otro, está seleccionado de O, S y NH; y
 cada Z, independiente de cualquier otro, está seleccionado de H, OH, SH, NH₂, NHR', BH₃, OPO₃H, OR' y R', en las que R' está seleccionado de alquilo C₁-C₁₂, alquenilo C₂-C₁₂, alquinilo C₂-C₁₂, arilo C₆-C₁₀ y alquil C₇-C₂₂-arilo; y
 B es H o es una nucleobase seleccionada de guanina, adenina, citosina, uracilo, timina e hipoxantina.

- 35 Con respecto a Z y X₄ se entenderá por expertos en la materia que uno cualquiera o más de los grupos OH, SH, BH₃ y OPO₃H pueden representarse equivalentemente como O⁻, S⁻, BH₃⁻ y OPO₃⁻, respectivamente. Alquilo C₁-C₁₂, arilo C₆-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₂, alquinilo C₂-C₁₂ y alquil C₇-C₂₂-arilo son como se han descrito anteriormente.

- 40 La invención también contempla sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera del ORN de la invención. Como se usa en el presente documento, el término "sales farmacéuticamente aceptables" tiene su significado usual como se entiende en las técnicas farmacéuticas y específicamente incluye, sin limitación, aquellas sales preparadas a partir de los siguientes ácidos: clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, maleico, acético, salicílico, p-toluenosulfónico, tartárico, cítrico, metanosulfónico, fórmico, malónico, succínico, naftaleno-2-sulfónico y bencenosulfónico. Generalmente, también pueden prepararse sales farmacéuticamente aceptables como sales de metal alcalino o alcalinotérreas, tales como sales de sodio, potasio o calcio. Sales farmacéuticamente aceptables, de

particular interés a propósito del ORN de la invención, también incluyen específicamente, sin limitación, aquellas sales preparadas a partir de las siguientes bases: amoniaco, piridina, piperidina, trimetilamina, trietilamina, tributilamina, picolina, dicitclohexilamina, dietanolamina, tris(hidroximetilamino)-metano, feniletibencilamina, espermina, espermidina, lisina y arginina.

- 5 Los ORN de la invención son inmunoestimulantes y son útiles siempre que se desee potencian una respuesta inmunitaria. En una realización, un ORN de la invención incluye al menos un motivo inmunoestimulante proporcionado como motivo de secuencia de ARN específica. Tal motivo de secuencia de ARN inmunoestimulante puede incluir al menos una de las siguientes secuencias: RURGY, en la que R es purina e Y es pirimidina; GUAGU; GUUGB, en la que B es G, C, T o U; GUGUG; GUGUU; G/C-U-A/C-G-G-C-A-C, en la que G/C es G o C y A/C es A o C; UUGUGG; UGGUUG; GUGUGU; GGGUUU; CUGU; UUGU; CUUU; y UUUU. Además de GUAGU, RURGY incluye específicamente, pero no se limita a, GUGG, GUGG, AUGGC, AUGGU, GUAGC, AUAGC y AUAGU. GUUGB incluye específicamente GUUGG, GUUGC, GUUGU y GUUGT. G/C-U-A/C-G-G-C-A-C incluye específicamente GUAGGCAC, GUCGGCAC, CUAGGCAC y CUCGGCAC. Motivos de secuencia de ARN inmunoestimulante también pueden incluir NCUCAN (en la que cada N es independientemente C, A o G, pero no U) además de UCA. NCUCAN incluye específicamente CCUCAC, CCUCAA, CCUCAG, ACUCAC, ACUCAA, ACUCAG, GCUCAC, GCUCAA y GCUCAG.

Secuencias de ORN a modo de ejemplo de la invención incluyen, pero no se limitan a, las siguientes:

- AAAAUAAAAUAAAAUAAAAU (SEC ID Nº: 3)
 AAAAUCAUCAUCUCUUGUUUUUGUGUGUCU (SEC ID Nº: 4)
 20 AAACAACAAACACACAAACC (SEC ID Nº: 5)
 AACUCUUGUCUGGU (SEC ID Nº: 6)
 AAAUAAAUAAAUAAAUAAAU (SEC ID Nº: 7)
 AACACGUAUCCAUAUUUCCCCUUGUUCGGU (SEC ID Nº: 8)
 AACAUUCUACCGCUUUUGCU (SEC ID Nº: 9)
 25 AACAUUAUUAACCCCGUCUUCUGCU (SEC ID Nº: 10)
 AACCCUGCUUUUGCU (SEC ID Nº: 11)
 AACUGGACUCCAGAAGAACAUU (SEC ID Nº: 12)
 AAUAUCUACCGCUUUCGCU (SEC ID Nº: 13)
 AAUAUCUACCGCUUUUGCU (SEC ID Nº: 14)
 30 AAUCACUAUAGUUUUUUUGUUUUUCUCCGU (SEC ID Nº: 15)
 AAUCAGUACCGCUUUCGCU (SEC ID Nº: 16)
 AAUCAGUACCGCUUUUGCU (SEC ID Nº: 17)
 AAUCUCCUGCUUUUG (SEC ID Nº: 18)
 AAUCUUAGCU (SEC ID Nº: 19)
 35 AAUGCUGACUCCAAAGCUCUGUU (SEC ID Nº: 20)
 AAUGGUUUUUAUUUGUCUUCGU (SEC ID Nº: 21)
 AAUGGUUUUGUUUGUCUUCGU (SEC ID Nº: 22)
 AAUGGUUUUUUUGUCUUCGU (SEC ID Nº: 23)
 AAUUUUCCCCUGCUUUUGCU (SEC ID Nº: 24)
 40 ACCCAUCUAUUUAUAUAACUC (SEC ID Nº: 25)
 ACCCCUGCUUUUGCU (SEC ID Nº: 26)
 ACCGAUAUCCAUCUUAUUUCCCCUUGG (SEC ID Nº: 27)
 ACUCCUGCUUUUGCU (SEC ID Nº: 28)
 45 AGCCAUUUUGACUGCCUGUUUUUGCU (SEC ID Nº: 29)
 AGCGAAAGCAGGUCAUUUAU (SEC ID Nº: 30)
 AGCUCCGCUUCUGCU (SEC ID Nº: 31)
 AGUCUCUUCUCUUGUUUGGU (SEC ID Nº: 32)
 AGUUUCUUCUCUUGUUUGGU (SEC ID Nº: 33)
 AGUUUUUCCUCUUGUUUGGU (SEC ID Nº: 34)
 50 AGUUUUUUCUCUUGUUUGGU (SEC ID Nº: 35)
 AUAUUUGACCGCUUUCGCU (SEC ID Nº: 36)
 AUAUUUGACCGCUUUCGCU (SEC ID Nº: 37)
 AUAUUUGCGCUGCUUUCGCU (SEC ID Nº: 38)
 AUAGGCAC
 55 AUAUAUAUAUAUAUAUAUAU (SEC ID Nº: 39)
 AUAUCAUUUAGUUUUUUUGUUUUUCUUCGU (SEC ID Nº: 40)
 AUAUUAGAAAUGCAACGCUUCUGCU (SEC ID Nº: 41)
 AUAUUCAUUCUCCCCUUGGU (SEC ID Nº: 42)
 AUAUUUUUCGGC (SEC ID Nº: 43)
 60 AUCAUCAUCUUUUUUGAUAC (SEC ID Nº: 44)
 AUCAUCUCUUGUUUUUGUGUGUCU (SEC ID Nº: 45)
 AUCCAUUCAAUUGGUUUCGCGCUUUCGCU (SEC ID Nº: 46)
 AUCCAUUCAAUUGGUUUGCCUGCUUUCGCU (SEC ID Nº: 47)

AUCCAUUCAAUUGGUUUUGCCUGCUUUUGCU (SEC ID Nº: 48)
 AUCCAUUCAGUGGUUUUGCCUGCUUUUGCU (SEC ID Nº: 49)
 AUCCCAUACAUGUUUUUUCUCUUGUUUGGU (SEC ID Nº: 50)
 5 AUUCUCUUGUUUUUGUGUGUC (SEC ID Nº: 51)
 AUCUUCAUUUUCCCCUUGGU (SEC ID Nº: 52)
 AUCUUCUUUUUCCCCUUGGU (SEC ID Nº: 53)
 AUGGUUUCGUCUGCUUUCGCU (SEC ID Nº: 54)
 AUGGUUUGCCUGCUUUCGCU (SEC ID Nº: 55)
 AUGGUUUGCCUGCUUUUGCU (SEC ID Nº: 56)
 10 AUGGUUUUUUUGUUAAGCGU (SEC ID Nº: 57)
 AUGUCAUCUUGAAAACGCUCGGCUUCUGCU (SEC ID Nº: 58)
 AUUCAAUUGGUUUUGCCUGCUUUCGCU (SEC ID Nº: 59)
 AUUCAUUUUAAACCCUGCUUUCGCU (SEC ID Nº: 60)
 AUUCCAACAAGUUUCUUCUCUUGUUUGGU (SEC ID Nº: 61)
 15 AUUCCAACAAGUUUUUCCUCUUGUUUGGU (SEC ID Nº: 62)
 AUUCCAACAUGUUUCUUCUCUUGUUUGGU (SEC ID Nº: 63)
 AUUCCAUCACGUUUUUUCUCUUGUCUGGU (SEC ID Nº: 64)
 AUUCCAUACAUGUUUCUUCUCUUGUUUGGU (SEC ID Nº: 65)
 AUUCCAUGCAAGUUUUUUCUCUUGUUUGGU (SEC ID Nº: 66)
 20 AUUCUUCUUCUUUUUUGUGUGUCCG (SEC ID Nº: 67)
 AUUGGUUUUGUUUUUCUUCGU (SEC ID Nº: 68)
 AUUGGUUUUUUGUCUUCGU (SEC ID Nº: 69)
 AUUUGGAUUCAUUUUAUCUCCUGCUUUUG (SEC ID Nº: 70)
 AUUUUAAGAAAGUGCGUGCUUCUGCU (SEC ID Nº: 71)
 25 AUUUUAUCUCCUGCUUUUG (SEC ID Nº: 72)
 AUUUUCCCCUGCUUUUGCUA (SEC ID Nº: 73)
 AUUUUGGAUCAGUACCUGCUUUCGCU (SEC ID Nº: 74)
 CAAAUCAUCAUCUCUUGUUUUUGUGUGUC (SEC ID Nº: 75)
 CACACACUGCUUAAGCGCUUGCCUGCUUAAGUAGUGUGUG (SEC ID Nº: 76)
 30 CACCCUGCUUUUGCU (SEC ID Nº: 77)
 CAGAGCUUUGGAGUCAGCAUU (SEC ID Nº: 78)
 CAGGUCUGUGAU (SEC ID Nº: 79)
 CAGUGAGUGAUUAUCAACCCUGCUUUUGCU (SEC ID Nº: 80)
 CAGUGAGUGAUUAUAACCCUGCUUUUGCU (SEC ID Nº: 81)
 35 CAUAGCCAACUUUUUCUGGU (SEC ID Nº: 82)
 CAUAUUCAAUAUAUAAUUGACCGCUUUUCGU (SEC ID Nº: 83)
 CAUAUUGAAUAUAUAAUUGACCGCUUUCGCU (SEC ID Nº: 84)
 CAUAUUGAAUAUAUAAUUGCGCUGCUUUCGCU (SEC ID Nº: 85)
 CAUAUUUCCCCUUGUUCGGU (SEC ID Nº: 86)
 40 CAUCUUCAUUUUCCCCUUGG (SEC ID Nº: 87)
 CAUCUUGAAAACGCUCGGCUUCUGCU (SEC ID Nº: 88)
 CAUCUUUUUAUGAUAC (SEC ID Nº: 89)
 CAUCUUUUUUGAUAC (SEC ID Nº: 90)
 CAUUCUCCCCUUGGU (SEC ID Nº: 91)
 45 CAUUGAGUGAUUAUCUACCCUGCUUUUGCU (SEC ID Nº: 92)
 CAUUUCCCCUUGGU (SEC ID Nº: 93)
 CCAACAUCCAUCUUCUUUUUCCCCUUGGU (SEC ID Nº: 94)
 CCAACUUUGUCUGGU (SEC ID Nº: 95)
 CCAACUUUGUUUGGU (SEC ID Nº: 96)
 50 CCAACUUUUUCUGGU (SEC ID Nº: 97)
 CCAUAUCCCAUAUUCUUCUCCCCUUGGU (SEC ID Nº: 98)
 CCAUAUCCCAUCUUCUUCUCCCCUUGGU (SEC ID Nº: 99)
 CCAGCUUUGUCUGGU (SEC ID Nº: 100)
 CCAGCUUUGUUUGGU (SEC ID Nº: 101)
 55 CCAUAUUGUCUUGUCACCCUGCUUUUGCU (SEC ID Nº: 102)
 CCCCUGCUUUUGCUA (SEC ID Nº: 103)
 CCCCUUUUGGGGG (SEC ID Nº: 104)
 CCCUGCUUUUGCUAA (SEC ID Nº: 105)
 CCGAGCCAUAUAUAUC (SEC ID Nº: 106)
 60 CCGAGCCAUAUAUCCC (SEC ID Nº: 107)
 CCGAGCCGAAGAUACC (SEC ID Nº: 108)
 CCGAGCCGAAGCUACC (SEC ID Nº: 109)
 CCGAGCCGAAGCUCCC (SEC ID Nº: 110)
 CCGAGCCGAAGCUGCC (SEC ID Nº: 111)
 65 CCGAGCCGAAGGCACC (SEC ID Nº: 112)
 rC*rC*rG*rA*rG*rC*rC*rG*rA*rA*rG*rG*rC*rA*rC*rC (SEC ID Nº: 113)

CCGAGCCGAAGGUACC (SEC ID N°: 114)
 CCGAGCCGAAGGUCCC (SEC ID N°: 115)
 CCGAGCCGAAGGUGCC (SEC ID N°: 116)
 CCGAGCCGAAUAACCC (SEC ID N°: 117)
 5 CCGAGCCGAAUCCCC (SEC ID N°: 118)
 CCGAGCCGAAUGUACC (SEC ID N°: 119)
 CCGAGCCGAAUUCACC (SEC ID N°: 120)
 CCGAGCCGAAUUUACC (SEC ID N°: 121)
 rC*rC*mG*rA*rG*rC*rC*rG*rA*rC*rC*rU*rU*rG*rU*rA*rC*rC (SEC ID N°: 122)
 10 CCGAGCCGACUGUACC (SEC ID N°: 123)
 CCGAGCCGACUUUACC (SEC ID N°: 124)
 CCGAGCCGAGCUCACC (SEC ID N°: 125)
 CCGAGCCGAGUUCACC (SEC ID N°: 126)
 CCGAGCCGAGUUUACC (SEC ID N°: 127)
 15 CCGAGCCGANUGUACC (SEC ID N°: 128)
 CCGAGCCGANUUCACC (SEC ID N°: 129)
 CCGAGCCGAUJUACC (SEC ID N°: 130)
 CCGAGCCGAUCUCACC (SEC ID N°: 131)
 CCGAGCCGAUCUUACC (SEC ID N°: 132)
 20 CCGAGCCGAUGUUACC (SEC ID N°: 133)
 CCGAGCCGAUNUNACC (SEC ID N°: 134)
 CCGAGCCGAUUCNACC (SEC ID N°: 135)
 CCGAGCCGAUUGAACC (SEC ID N°: 136)
 CCGAGCCGAUUGCACC (SEC ID N°: 137)
 25 mC*rC*rG*rA*rG*rC*rC*rG*rA*rU*rU*rG*rU*rA*rC*rC (SEC ID N°: 138)
 rC*rC*rG*rA*rG*rC*rC*rG*rA*rU*rU*rG*rU*rA*rC*rC (SEC ID N°: 139)
 rC*rC*rG*rA*rG*rC*rC*mG*rA*rU*rU*rG*rU*rA*rC*rC (SEC ID N°: 140)
 rC*rC*rG*rA*rG*rC*rC*rG*mA*rU*rU*rG*rU*rA*rC*rC (SEC ID N°: 141)
 rC*rC*rG*rA*rG*rC*rC*rG*rA*mU*rU*rG*rU*rA*rC*rC (SEC ID N°: 142)
 30 rC*rC*rG*rA*rG*rC*rC*rG*rA*rU*mU*rG*rU*rA*rC*rC (SEC ID N°: 143)
 rC*rC*rG*rA*rG*rC*rC*rG*rA*rU*mG*rU*rA*rC*rC (SEC ID N°: 144)
 rC*rC*rG*rA*rG*rC*rC*rG*rA*rU*rU*rG*mU*rA*rC*rC (SEC ID N°: 145)
 rC*rC*rG*rA*rG*rC*rC*rG*rA*rU*rU*rG*rU*mA*rC*rC (SEC ID N°: 146)
 rC*rC*rG*rA*rG*rC*rC*rG*rA*rU*rU*rG*rU*rA*mC*rC (SEC ID N°: 147)
 35 rC*rC*rG*rA*rG*rC*rC*rG*rA*rU*rU*rG*rU*rA*rC*rC (SEC ID N°: 148)
 CCGAGCCGAUUUAACCC (SEC ID N°: 149)
 CCGAGCCGAUUUCACC (SEC ID N°: 150)
 CCGAGCCGAUUUNACC (SEC ID N°: 151)
 CCGAGCCGCAUAACCC (SEC ID N°: 152)
 40 CCGAGCCGCAUACCCC (SEC ID N°: 153)
 CCGAGCCGCAUAUCCC (SEC ID N°: 154)
 CCGAGCCGCAUCCCC (SEC ID N°: 155)
 CCGAGCCGCAUUACCC (SEC ID N°: 156)
 CCGAGCCGCAUJCCCC (SEC ID N°: 157)
 45 CCGAGCCGCCGCCCCC (SEC ID N°: 158)
 CCGAGCCGCCUAACCC (SEC ID N°: 159)
 CCGAGCCGCCUACCCC (SEC ID N°: 160)
 CCGAGCCGCUAUACCC (SEC ID N°: 161)
 CCGAGCCGCUAUCCCC (SEC ID N°: 162)
 50 CCGAGCCGCUAUUCCC (SEC ID N°: 163)
 CCGAGCCGCUAACCC (SEC ID N°: 164)
 rC*rC*rG*rA*rG*rC*rC*rG*mC*rU*rU*rG*rU*rC*rC*rC (SEC ID N°: 165)
 rC*rC*rG*rA*rG*rC*rC*rG*rC*rU*rU*rG*rU*mC*rC*rC (SEC ID N°: 166)
 rC*rC*rG*rA*rG*rC*rC*rG*rC*rU*rU*rG*rU*rC*rC*rC (SEC ID N°: 167)
 55 CCGAUUAUCCCAUCUUCUUUUUCCCCUUGGU (SEC ID N°: 168)
 CCGUCUGUUGUGUGACAG (SEC ID N°: 169)
 rC-rC-rG-rU-rC-rU-rG-rU-rU-rG-rU-rG-rA-rC-rU-rC (SEC ID N°: 170)
 rC*rC*rG*rU*rC*rU*rG*rU*rU*rG*rU*rG*rU*rG*rA*rC*rU*rC (SEC ID N°: 171)
 CCGUCUGUUGUUGGACUC (SEC ID N°: 172)
 60 CCUGCUUUUG (SEC ID N°: 173)
 CGACUCUCUCUUCAGUUG (SEC ID N°: 174)
 CGAGCCGAAUACCCC (SEC ID N°: 175)
 CGAGCCGCUUACCCC (SEC ID N°: 176)
 CGCAAGUUUUUGUACGCAUUUUUUCGCGU (SEC ID N°: 177)
 65 CGCACCGCUUCUGCU (SEC ID N°: 178)
 CGCAUUUUUUCGCGU (SEC ID N°: 179)

CGCAUUUUUUCGCGU (SEC ID N°: 180)
 CGCUCCGCUUCUGCU (SEC ID N°: 181)
 CGCUUCUGCU (SEC ID N°: 182)
 5 CGGCGCGCGCCGUUUU (SEC ID N°: 183)
 CGGCGGCGCCGUUUU (SEC ID N°: 184)
 CGGCGGCGCCGUUUUUU (SEC ID N°: 185)
 CGGCUUUUGCCG (SEC ID N°: 186)
 CGGUGAGAGAUUAUCUACCCUGCUUUUGCU (SEC ID N°: 187)
 CGGUGAGUGAUUAUCUACCCUGCUUUUGCU (SEC ID N°: 188)
 10 CGUAUCGCUUCUGCU (SEC ID N°: 189)
 CGUUUUUUUCUCUUGUCUGGU (SEC ID N°: 190)
 CUAAAAUUUCUUCUUCUUUUUGUGUGCCC (SEC ID N°: 191)
 CUACCCUGCUUCUGCU (SEC ID N°: 192)
 CUACCCUGCUUUUGCU (SEC ID N°: 193)
 15 CUACUACUACUACUACUACU (SEC ID N°: 194)
 CUAGGCAC
 CUCAUCAUCUUUUUAUGAUAC (SEC ID N°: 195)
 CUCAUCUUUCAACAUCUACCCUGCUUUUGCU (SEC ID N°: 196)
 CUCAUCUUUCAAUUAUCUACCCUGCUUUCGCU (SEC ID N°: 197)
 20 CUCAUCUUUCAAUUAUCUACCCUGCUUUUGCU (SEC ID N°: 198)
 CUCGGCAC
 CUCUCUCUCUCUCUCUCUCU (SEC ID N°: 199)
 CUCUUAAACUCUUGUCUGGU (SEC ID N°: 200)
 CUGAGCUUAGUCAAGUUACUUUUCUUAUAC (SEC ID N°: 201)
 25 CUGAGCUUAGUCAAGUUACUUUUUUUAUAC (SEC ID N°: 202)
 CUGGUUGUUAAGCGU (SEC ID N°: 203)
 CUGGUUUUGUUGUUAAGCGU (SEC ID N°: 204)
 CUGUUGUGUGACAG (SEC ID N°: 205)
 CUUAAAGCUCCGCUUCUGCU (SEC ID N°: 206)
 30 CUUACCCAACUUUGUUUGGU (SEC ID N°: 207)
 CUUACCCAGCUUUGUCUGGU (SEC ID N°: 208)
 CUUACCCAGCUUUGUUUGGU (SEC ID N°: 209)
 CUUAGCCAACUUUGUCUGGU (SEC ID N°: 210)
 CUUCGGCUUCGG (SEC ID N°: 211)
 35 CUUCUCUUGUUUGGU (SEC ID N°: 212)
 CUUGUCUGGU (SEC ID N°: 213)
 CUUGUUCGGU (SEC ID N°: 214)
 CUUGUUUGGU (SEC ID N°: 215)
 CUUUUCUUCUCUGGUUUUGUUGUUAAGCGU (SEC ID N°: 216)
 40 CUUUUGCUAA (SEC ID N°: 217)
 CUUUUUCCCCUUGGU (SEC ID N°: 218)
 CUUUUUUGUGUGUCCG (SEC ID N°: 219)
 GAAAACGCUCCGCUUCUGCU (SEC ID N°: 220)
 45 GAAAAUAGCCAAUCUAGCU (SEC ID N°: 221)
 GAAAAUGCUCUGCUUCUGCU (SEC ID N°: 222)
 GACAUUUCCA AUCCCCUGCUUCUGCU (SEC ID N°: 223)
 GACAUUUUCGGAUCCCCUGCUUCUGCU (SEC ID N°: 224)
 GACUAAACAAUUGCUCUGCUUCUGCU (SEC ID N°: 225)
 GAGAUGGGUGCGAGAGCGUCAGUAUU (SEC ID N°: 226)
 50 GAGUGAUUAUCUACCCUGCUUUUGCU (SEC ID N°: 227)
 rG*mA*mU*rA*rC*rU*rU*rA*rC*rC*rU*rG (SEC ID N°: 228)
 rG*mA*rU*rA*rC*rU*rU*rA*rC*rC*rU*rG (SEC ID N°: 229)
 rG*rA*mU*rA*rC*rU*rU*rA*rC*rC*rU*rG (SEC ID N°: 230)
 rG-rA-mU-rA-rC-rU-rU-rA-rC-rC-rU-rG (SEC ID N°: 231)
 55 rG*rA*rU*rA*rC*rU*rU*rA*rC*rC*rU*rG (SEC ID N°: 232)
 GAUCAGUACCCUGCUUUUGCU (SEC ID N°: 233)
 GAUCAGUACCCUGCUUUUGCU (SEC ID N°: 234)
 GAUCUUUUUCGGC (SEC ID N°: 235)
 GAUCUUUUUGAUC (SEC ID N°: 236)
 60 GAUUCUCUGUUUGGU (SEC ID N°: 237)
 GAUUUCCAUAUACCCUGCUUCUGCU (SEC ID N°: 238)
 GAUUUCCCCUGCUUUUGCU (SEC ID N°: 239)
 GCCACCGAGCCGAAGGCACC (SEC ID N°: 240)
 GCCACCGAGCCGAUAUACC (SEC ID N°: 241)
 65 GCCCCGACAGAAGAGAGACAC (SEC ID N°: 242)
 mG*rC*rC*rG*rA*rC*rC*rG*rA*rU*rU*rG*rU*rA*rC*rC (SEC ID N°: 243)

GCCCCGUCUGUUGUGUGACUC (SEC ID N°: 244)
 GCGAUUUUCUGACCGCUUUUUUGUCAG (SEC ID N°: 245)
 GCGUUUUUUUCGCGU (SEC ID N°: 246)
 GCUUUUUGCUA (SEC ID N°: 247)
 5 GGACUUUGGUCC (SEC ID N°: 248)
 GGAUACAUAUCUCUJAAACUCUUGUCUGGU (SEC ID N°: 249)
 GGAUUCAUUUUGAACUCUGCUUUUUGCUAA (SEC ID N°: 250)
 GGCAAUACAAACGCACCGCUUCUGCU (SEC ID N°: 251)
 GGCUCGCUUCUGCU (SEC ID N°: 252)
 10 rG*rG*rC*rU*rU*rA*rU*rC*rC*rA*rU*rU*rG*rC*mA*rC*rU*rC*rC*rG (SEC ID N°: 253)
 rG*rG*rC*rU*rU*rA*rU*rC*rC*rA*rU*rU*rG*rC*rA*rC*rU*rC*rC*rG (SEC ID N°: 254)
 rG*rG*rG*rG-rA-rA-rA-rA-rA-rA-rA-rA-rA-rG*rG*rG*rG*rG*rG (SEC ID N°: 255)
 GGGGGGGUUGUGU (SEC ID N°: 256)
 GGGGGGGUUGUGUGGGGG (SEC ID N°: 257)
 15 GGGGGGUGUGUGU (SEC ID N°: 258)
 GGGGGUUUUU (SEC ID N°: 259)
 rG*rG*rG*rG*rU*rU*rA*rU*rU*rA*rU*rU*rA*rU*rG*rG*rG*rG*rG*rG*rG (SEC ID N°: 260)
 rG*rG*rG*rG*rU*rU*rG*rU*rU*rG*rU*rU*rG*rU*rG*rG*rG*rG*rG*rG*rG (SEC ID N°: 261)
 GGGGUUUU
 20 GGGGUUUUCCCC (SEC ID N°: 262)
 GGGGUUUUGGGG (SEC ID N°: 263)
 GGGGUUUUGGGG (SEC ID N°: 264)
 rG*rG*rG*rG*rU*rU*rU*rU*rU*rU*rU*rU*rU*rU*rG*rG*rG*rG*rG*rG*rG*rG (SEC ID N°: 265)
 rG*rG*rG*rG-rU-rU-rU-rU-rU-rU-rU-rU-rU-rG*rG*rG*rG*rG*rG*rG (SEC ID N°: 266)
 25 GGUUGCUUUUUAUUUUCGCCUGCUUUUUGCUA (SEC ID N°: 267)
 GUACCGUCUUCGCU (SEC ID N°: 268)
 GUACCGCUUUUGCU (SEC ID N°: 269)
 GUAGGCAC
 GUAGUAG
 30 GUAGUAGUAGUAGUAGUAGU (SEC ID N°: 270)
 GUAGUGU
 GUAGUGUGUG (SEC ID N°: 271)
 GUCGGCGUUGAC (SEC ID N°: 272)
 GUCGUCGUCGUCGUCGUCGU (SEC ID N°: 273)
 35 GUCUGUUGUGUG (SEC ID N°: 274)
 GUGGAUUAUAGAAAUGCUCUGCUUCUGCU (SEC ID N°: 275)
 GUGGUUUGCCUGCUUUUUGCU (SEC ID N°: 276)
 GUGU
 GUGUG
 40 GUGUGU
 GUGUGUGU
 GUGUGUGUGGGGG (SEC ID N°: 277)
 GUGUGUGUGUGUGUGUGU (SEC ID N°: 278)
 GUGUUUAC
 45 GUUG
 GUUGB
 GUUGCUUUUAUUUUCGCCUGCUUUUUGCUAA (SEC ID N°: 279)
 GUUGU
 GUUGUG
 50 GUUGUGGUUGUGGUUGUG (SEC ID N°: 280)
 GUUGUGU
 rG*rU*rU*rG*rU*rG*rU
 rG*rU*rU*rG*rU*rG*rU-Acr
 rG*rU*rU*rG*rU*rG*rU-BIOT
 55 rG*rU*rU*rG*rU*rG*rU-CHOL
 rG*rU*rU*rG*rU*rG*rU-FAM
 rG*rU*rU*rG*rU*rG*rU-HEX
 rG*rU*rU*rG*rU*rG*rU-TEG
 GUUGUGUA
 60 rG*rU*rU*rG*rU*rG*rU*rA*rA*rA*rA (SEC ID N°: 281)
 GUUGUGUdA
 rG*rU*rU*rG*rU*rG*rU*rG*rE*rG*rG*rG (SEC ID N°: 282)
 rG*rU*rU*rG*rU*rG*rU*rG*rG
 GUUGUGUGGGGG (SEC ID N°: 283)
 65 rG*rU*rU*rG*rU*rG*rU*rG*rG*rG*rG (SEC ID N°: 284)
 rG*rU*rU*rG*rU*rG*rU*rG*rG*rG*rG (SEC ID N°: 285)

G*rU*rU*rG*rU*rG*rU*rG*rG*rG*rG*rG (SEC ID N°: 286)
 GUUGUGUUUUACGGCGCCGUGCCG (SEC ID N°: 287)
 GUUGUUU
 5 GUUGUUUUGUUGUU (SEC ID N°: 288)
 GUUUGUGUGGG (SEC ID N°: 289)
 GUUUGUGUGGGG (SEC ID N°: 290)
 GUUUUGU
 GUUUUUG
 GUUUUUU
 10 GUUUUUUUGUUUUUCUCGGU (SEC ID N°: 291)
 GUUUUUUUGUUUUUCUCGU (SEC ID N°: 292)
 NNNNNANANANANNNNNNN (SEC ID N°: 293)
 NNNNNANANANNNNNNNN (SEC ID N°: 294)
 NNNNNNUUGUNNNNNNNN (SEC ID N°: 295)
 15 NNNNNUUUNNNNNNNN (SEC ID N°: 296)
 NUANUANUANUANUANU (SEC ID N°: 297)
 dTdCdGdTdCdGdTdTdTGUUGUGUdAdAdT (SEC ID N°: 298)
 UAAAAACCUUUUUUCUUUUUGUGUGCCG (SEC ID N°: 299)
 UAAAAUUCUUCUUUCUUUUUGUGUGCCG (SEC ID N°: 300)
 20 UAACUUAUUUAUACGCGUUUUUUUCGCGU (SEC ID N°: 301)
 UAAGAAUGCUAAUGGUUUUGUUUUUCUUCGU (SEC ID N°: 302)
 UAAUGAUAAUAAUGGUUUUGUUUGUCUUCGU (SEC ID N°: 303)
 UAAUGGUAUAAUGGUUUUGUUUGUCUUCGU (SEC ID N°: 304)
 UAAUGUUAUCAUGGUUUUUUGUCUUCGU (SEC ID N°: 305)
 25 UAAUUAAUAAUAAUGGUUUUGUUUGUCUUCGU (SEC ID N°: 306)
 UAAUUGUAAGAAUGGUUUUUUUUGUCUUCGU (SEC ID N°: 307)
 UAAUUGUAUAAUGGUUUUUUUUGUCUUCGU (SEC ID N°: 308)
 UACCCUGCUUUUGCU (SEC ID N°: 309)
 UAGAACGAUCCUACCCAGCUUUGUCUGGU (SEC ID N°: 310)
 30 UAGACCGAUCCUACCCAACUUGUUUGGU (SEC ID N°: 311)
 UAGCCAAUCUUAGCU (SEC ID N°: 312)
 UAGUACGCAUUUUUCGCGU (SEC ID N°: 313)
 UAUACCUAUCCUACCCAGCUUUGUUUGGU (SEC ID N°: 314)
 UAUACGCGUUUUUUUCGCGU (SEC ID N°: 315)
 35 UAUAAU
 UAUUUCAUCUAAAGGCUCCGCUUCUGCU (SEC ID N°: 316)
 UAUCCAUCUUGAAAAUAGCCAUCUUAGCU (SEC ID N°: 317)
 UAUUGUCUUUGUCACCCUGCUUUUGCU (SEC ID N°: 318)
 UAUUUUCCCGUCUUUUUGCU (SEC ID N°: 319)
 40 UCAAACGCACCGCUUCUGCU (SEC ID N°: 320)
 UCAAACGUACGCUUCUGCU (SEC ID N°: 321)
 UCAAGUUACUUUUCUUAUAC (SEC ID N°: 322)
 UCAAGUUACUUUUUUUAUAC (SEC ID N°: 323)
 UCACAGAUUCUCUGUUUGGU (SEC ID N°: 324)
 45 UCACCGAUUCUCUGUUUGGU (SEC ID N°: 325)
 UCACGGAUUCUCUGUUUGGU (SEC ID N°: 326)
 UCAUUUUCCCUUGG (SEC ID N°: 327)
 UCCCUUGCUUUUGCU (SEC ID N°: 328)
 UCCCUUGGU (SEC ID N°: 329)
 50 UCCGAAUGGACGAAAGUCUGACGGA (SEC ID N°: 330)
 UCCUGCUUUUGCUAA (SEC ID N°: 331)
 UCCUUUCUU
 UCGACGUCGAUUUU (SEC ID N°: 332)
 UCGACGUCGAUUUUUCGGCGCGCCG (SEC ID N°: 333)
 55 UCUCUGCUUUUGCU (SEC ID N°: 334)
 UCUCUCU
 UCUCUUGUUUUUGUGUCU (SEC ID N°: 335)
 UCUGUUUGGU (SEC ID N°: 336)
 UCUUCCAAGUAUCAUCAUUUUUUGAUAC (SEC ID N°: 337)
 60 UCUUUCAAUAUCUACCGCUUUCGCU (SEC ID N°: 338)
 UCUUUCUUUUUGUGUGCCG (SEC ID N°: 339)
 UCUUUUUGUGUGCCC (SEC ID N°: 340)
 UGAACUCCUGCUUUUGCUAA (SEC ID N°: 341)
 UGAAGGAACAUCUGCUUUGUUUUUGCU (SEC ID N°: 342)
 65 UGACCUUCUUCGCU (SEC ID N°: 343)
 UGACCUUCUUCGCU (SEC ID N°: 344)

UGAGAAGAAAAUGCUGUGCUUCUGCU (SEC ID N°: 345)
 UGAUUUUUAUAUGGUUUUUUGUUAAGCGU (SEC ID N°: 346)
 UGCAAGUUUGUAGUACGCAUUUUUJCGCGU (SEC ID N°: 347)
 UGCAAGUUUGUAGUACGCAUUUUUJCCCGU (SEC ID N°: 348)
 5 UGCGCUGCUUUCGCU (SEC ID N°: 349)
 UGCUCUGCUUCUGCU (SEC ID N°: 350)
 UGCUUCUGCU (SEC ID N°: 351)
 UGCUUCUUCUUGGUUUUGUUGUUAAGCGU (SEC ID N°: 352)
 UGCUUUCGCU (SEC ID N°: 353)
 10 UGCUUUUCGU (SEC ID N°: 354)
 UGCUUUUGCU (SEC ID N°: 355)
 UGGU
 UGGUGGUUGUUG (SEC ID N°: 356)
 UGGUUGAUUUAAUUUUUCCCCUGCUUUUGCU (SEC ID N°: 357)
 15 UGGUUGAUUUUGAUUUCCCCUGCUUUUGCU (SEC ID N°: 358)
 UGGUUGAUUUUAAUUUUUCCCCUGCUUUUGCU (SEC ID N°: 359)
 UGGUUGCUUUUAAUUUUUCCCCUGCUUUUGCU (SEC ID N°: 360)
 UGGUUGGUUUUAAUUUUUCCCCUGCUUUUGCU (SEC ID N°: 361)
 UGGUUGUAUUUAAUUUUUCCCCUGCUUUUGCU (SEC ID N°: 362)
 20 UGGUUGUUUUUAAUUUUUCCCCUGCUUUUGCU (SEC ID N°: 363)
 UGUAACUAACUCAUCAUCUUUUUAUGAUAC (SEC ID N°: 364)
 UGUAUGUCAAGUGCUUGUUUUUGCU (SEC ID N°: 365)
 UGUG
 UGUGU
 25 UGUGUCUUCUUUGAUCUGGUUGUUAAGCGU (SEC ID N°: 366)
 UGUGUGU
 UGUGUGUCCG (SEC ID N°: 367)
 UGUUAAGCGU (SEC ID N°: 368)
 UGUUCUUCUGGAAGUCCAGUU (SEC ID N°: 369)
 30 UGUUUUCUUCUCUUGUUUGGU (SEC ID N°: 370)
 UGUUUUUAAUUUUUCCCCUGCUUUUGCU (SEC ID N°: 371)
 UGUUUUUUGUGUGUCU (SEC ID N°: 372)
 UGUUUUUUCUCUUGUUUGGU (SEC ID N°: 373)
 UGUUUUUUCUUGAUCUGGUUGUUAAGCGU (SEC ID N°: 374)
 35 UUAAGGCUCGCUUCUGCU (SEC ID N°: 375)
 UJACAGAUUCUCUGUUUGGU (SEC ID N°: 376)
 UJACCAAGCAAGUUCUUCUCUUGUUUGGU (SEC ID N°: 377)
 UJACGGAUUCUCUGUUUGGU (SEC ID N°: 378)
 UJACUUUUUCUUAUAC (SEC ID N°: 379)
 40 UJACUUUUUUUAUAC (SEC ID N°: 380)
 UJAGGCAC
 UJAUUAUCUUAUAAGCUCGCUUCUGCU (SEC ID N°: 381)
 UJAUCAACCCUGCUUUUGCU (SEC ID N°: 382)
 UJAUUCGUAACUCACCGAUUCUCUGUUUGGU (SEC ID N°: 383)
 45 UJAUUCGUAACUCACGGAUUCUCUGUUUGGU (SEC ID N°: 384)
 UJAUUCGUAACUACGGAUUCUCUGUUUGGU (SEC ID N°: 385)
 UJAUUCGUACCUCACAGAUUCUCUGUUUGGU (SEC ID N°: 386)
 UJAUUCGUACCUACAGAUUCUCUGUUUGGU (SEC ID N°: 387)
 UJAUUCUACCCUGCUUUUGCU (SEC ID N°: 388)
 50 UJAUUGGCAAAUCAACGACCGCUUCUGCU (SEC ID N°: 389)
 UJAUUGGCAAAUCAACGUAUCGCUUCUGCU (SEC ID N°: 390)
 UJAUUAACCCUGCUUUUGCU (SEC ID N°: 391)
 UJAUUAU
 UJAUUAUUAUUAUUAUUAU (SEC ID N°: 392)
 55 UJCAUCUUAAGGCUCGCUUCUGCU (SEC ID N°: 393)
 UUCAUUUGUAUCCCGCUUUUGCU (SEC ID N°: 394)
 UUCAUUUCGAAUCAGUACCGCUUUUGCU (SEC ID N°: 395)
 UUCAUUUCGAAUCAGUACCGCUUUUGCU (SEC ID N°: 396)
 UUCAUUUCGGAUCAGUACCGCUUUUGCU (SEC ID N°: 397)
 60 UUCAUUUUUGAAUCAGUACCGCUUUUGCU (SEC ID N°: 398)
 UUCAUUUUUGGAUCAGUACCGCUUUUGCU (SEC ID N°: 399)
 UUCAUUUUUGGAUCAGUACCGCUUUUGCU (SEC ID N°: 400)
 UCCCCAAGCAAGUCUCUUCUCUUGUUUGGU (SEC ID N°: 401)
 UCCCCAGACAAGUUUCUUCUCUUGUUUGGU (SEC ID N°: 402)
 65 UCCCCUUGG (SEC ID N°: 403)
 UCCCCUUGUUCGGU (SEC ID N°: 404)

UUCCUCUUGUUUGGU (SEC ID N°: 405)
 UUCGCG
 UUCGCGUCUUUCGCU (SEC ID N°: 406)
 UUCUAAGAAUAUGCUCUGCUUCUGCU (SEC ID N°: 407)
 5 UUCUCUGUCCAUCGCUUGUUUUUGCU (SEC ID N°: 408)
 UUCUUUCUUUUUGUGUGCCC (SEC ID N°: 409)
 UUGAACUAUCCUUAACCCAACUUUGUUUGGU (SEC ID N°: 410)
 UUGAAUAUAAUUGACCUUGCUUUCGCU (SEC ID N°: 411)
 UUGAUCUAUCCUUAACCCAACUUUGUUUGGU (SEC ID N°: 412)
 10 UUGAUCUGGUUGUUAAGCGU (SEC ID N°: 413)
 UUGCCUGCUUUCGCU (SEC ID N°: 414)
 UUGCCUGCUUUUGCU (SEC ID N°: 415)
 UUGGAUUCAUUUUAAUCUCCUGCUUUUGCU (SEC ID N°: 416)
 UUGGUUUUGUUUGUUAAGCGU (SEC ID N°: 417)
 15 UUGU
 UUGUACGCAUUUUUUUCCCGU (SEC ID N°: 418)
 UUGUACGCAUUUUUUUCGCGU (SEC ID N°: 419)
 UUGUAUJAGGAAUGGUUUUUUUGUCUUCGU (SEC ID N°: 420)
 UGUUUUCAUUUUAACCCCUGCUUUUGCU (SEC ID N°: 421)
 20 UUGUAUUCAUUUUAAACUCCUGCUUUUGCU (SEC ID N°: 422)
 UUGUCAUAAUUGGUUUUUUUGUCUUCGU (SEC ID N°: 423)
 UUGUCUUCGU (SEC ID N°: 424)
 UUGUG
 rU*rU*rG*rU*rG*rG*rG*rG*rG
 25 UUGUGGGUCA (SEC ID N°: 425)
 UUGUGU
 UUGUGUGCCC (SEC ID N°: 426)
 UUGUGUGUCU (SEC ID N°: 427)
 UUGUGUUUGGAGCGCCUGUUUUUGCU (SEC ID N°: 428)
 30 UUGUUGU
 UUGUUGUUGUUGUUGUUGU (SEC ID N°: 429)
 UUGUUGUUUGUUGUUGUUGUUGU (SEC ID N°: 430)
 UUGUUGUUUUUGGUGGUUGUUG (SEC ID N°: 431)
 UUGUUUAGAAUCCCCUGCUUCUGCU (SEC ID N°: 432)
 35 UUGUUUUUGUGUGUC (SEC ID N°: 433)
 UUNUUUNUUNUUNUUNUUNUU (SEC ID N°: 434)
 UUUAAACCCCUGCUUUUGCU (SEC ID N°: 435)
 UUUAAACUCCUGCUUUUGCU (SEC ID N°: 436)
 UUUAAACUAUCCUUAAGCCAACUUUGUCUGGU (SEC ID N°: 437)
 40 UUUAAUCUCCUGCUUUUGCU (SEC ID N°: 438)
 UUUUAUCUAUCCAAGCCAACUUUUUCUGGU (SEC ID N°: 439)
 UUUUAUCUAUCCUUAAGCCAACUUUGUCUGGU (SEC ID N°: 440)
 UUUUAUGAUAC (SEC ID N°: 441)
 UUUUUUUUUUUUUUUUUUU (SEC ID N°: 442)
 45 UUUUUUUUGUCUUCGU (SEC ID N°: 443)
 UUUCCAAACAAGUCUCUUCUCUUGUUUGGU (SEC ID N°: 444)
 UUUUCUCUUGUCUGGU (SEC ID N°: 445)
 UUUUCUCUUGUUUGGU (SEC ID N°: 446)
 UUUUUUAUAC (SEC ID N°: 447)
 50 UUUUGAAAAGUACCCCUGCUUCUGCU (SEC ID N°: 448)
 UUUUGUCUGGU (SEC ID N°: 449)
 UUUUGUGU
 UUUUGUGUGUC (SEC ID N°: 450)
 UUUUGUGUGUCUCUCUUGUUUUUGUGUGUCU (SEC ID N°: 451)
 55 UUUUGUUGUUAAGCGU (SEC ID N°: 452)
 UUUUUUUUGGU (SEC ID N°: 453)
 UUUUGUUUGUCUUCGU (SEC ID N°: 454)
 UUUUGUUUGUUUGUUUGUUUG (SEC ID N°: 455)
 UUUUUUUUCUCCGU (SEC ID N°: 456)
 60 UUUUUUUUCUUCGU (SEC ID N°: 457)
 UUUUUUUUUUCUGCU (SEC ID N°: 458)
 UUUU
 UUUUUUUUUUUUUUUUUUU (SEC ID N°: 459)
 UUUUCCCCUGCUUUUGCUAA (SEC ID N°: 460)
 65 UUUUCGCG
 UUUUCGGCGCGCGCCG (SEC ID N°: 461)

UUUUCGGCGGCCGCCG (SEC ID N°: 462)
 UUUUCUCCGU (SEC ID N°: 463)
 UUUUCUUCGU (SEC ID N°: 464)
 5 UUUUGGGG
 UUUUGGGG
 rU*rU*rU*rU*rG*rG*rG*rG
 UUUUGUUUUUUUUUUUUUUUG (SEC ID N°: 465)
 UUUUU
 UUUUUCCCGU (SEC ID N°: 466)
 10 UUUUUCCCGU (SEC ID N°: 467)
 UUUUUUCUGU (SEC ID N°: 468)
 UUUUUUCUGU (SEC ID N°: 469)
 UUUUUUUUUUUUGUGUGUCCG (SEC ID N°: 470)
 UUUUUUGAUAC (SEC ID N°: 471)
 15 UUUUUUGGGG (SEC ID N°: 472)
 UUUUUUGU
 UUUUUUU
 UUUUUUUAUAC (SEC ID N°: 473)
 UUUUUUCGGCGGCCGCCG (SEC ID N°: 474)
 20 UUUUUUGGGGG (SEC ID N°: 475)
 UUUUUUGUUAAGCGU (SEC ID N°: 476)
 UUUUUUU
 rU*rU*rU*rU*rU*rU*rU
 UUUUUUUUGUCUUCGU (SEC ID N°: 477)
 25 UUUUUUUUU
 UUUUUUUUU
 UUUUUUUUUU (SEC ID N°: 478)

30 en las que A, C, G, T y U tienen sus significados usuales y se refieren a ribonucleótidos (excepto cuando van precedidos por "d" para indicar desoxinucleótido), Acr representa acridina; B representa C, G, T o U (no A); BIOT representa biotina; CHOL representa colesterol; E representa 7-deaza-rG; FAM representa fluoresceína; HEX representa hexadecilglicerol; mA representa 2'-O-metil-adenosina; mC representa 2'-O-metil-citidina; mG representa 2'-O-metil-guanosina; mU representa 2'-O-metil-uridina; N representa A, C, G, U, T o I (inosina); TEG representa trietilenglicol; "-" entre nucleótidos representa enlace fosfodiéster; y "*" entre nucleótidos representa enlace fosforotioato.

35 Secuencias de ORN a modo de ejemplo de la invención también incluyen, pero no se limitan a, las siguientes en las que A, C, G, T y U tienen sus significados usuales y se refieren a ribonucleótidos:

ACGCGAAAAAACGCGTATAAATTAAGTTA (SEC ID N°: 479)
 ATTGAAGAGTTTGCATGCTCAGATTGAACG (SEC ID N°: 480)
 CACCTCTCATGCTCTGCTCTCTTC (SEC ID N°: 481)
 40 CAGAGCUUUGGAGUCAGCATT (SEC ID N°: 482)
 CTGCGCTGCTGCAAGTTACGGAATG (SEC ID N°: 483)
 CUGGACUCCAGAAGAACATT (SEC ID N°: 484)
 GCGCGAAATCATGACTTAACGTCAG (SEC ID N°: 485)
 GCTAGACCGTTTCCCTTGAACACCTG (SEC ID N°: 486)
 45 GGGGGACGATCGTCGGGGG (SEC ID N°: 487)
 GTATCAAAAAGATGATGATACTTGAAGA (SEC ID N°: 488)
 GUGUGUGUTTTTTT (SEC ID N°: 489)
 GUUGUGUACGGCGCCGTGCCG (SEC ID N°: 490)
 TAAGGAGGTGATCCAACCGCAGGTTCC (SEC ID N°: 491)
 50 TCCATGACGTTTCTGATGCT (SEC ID N°: 492)
 TCGTCGTTT
 TCGTCGTTTGUUGUGUAAT (SEC ID N°: 493)
 TCGTCGTTT (SEC ID N°: 494)
 T*C*G*T*C*G*T*T*T*T*C*G*G*C*G*C*G*C*G*C*G (SEC ID N°: 495)
 55 TCGTCGTTTTCGGCGGCCGCCG (SEC ID N°: 496)
 TCGTCGTTTTGTCGTTTTGTCGTT (SEC ID N°: 497)
 TCGTCGTTTTGUUGUUUUUGUUGUU (SEC ID N°: 498)
 TCGTCGTTTTTCGGTCGTTTT (SEC ID N°: 499)
 TCGTCGTTTTUGGUGGUUGUUG (SEC ID N°: 500)
 60 TTTTTGUGUGUGU (SEC ID N°: 501)
 TUGTUGTTTTGTUGTTTTGTUGTT (SEC ID N°: 502)
 TUGTUGTTTTUGGUGGUUGUUG (SEC ID N°: 503)
 UGCUGACUCCAAAGCUCUGTT (SEC ID N°: 504)

UGUUCUUCUGGAAGUCCAGT (SEC ID N°: 505)

En una realización, la invención puede excluir una cualquiera o más de las anteriores secuencias de ORN a modo de ejemplo.

5 Los ORN de la invención en una realización incluyen al menos un enlace internucleosídico modificado. En una realización, el al menos un enlace internucleosídico no se produce dentro de o inmediatamente adyacente a un motivo de secuencia de ARN inmunoestimulante. En una realización, un enlace internucleosídico modificado es un enlace internucleosídico estabilizado. Un enlace internucleosídico estabilizado es relativamente resistente, en comparación con un enlace internucleosídico de fosfodiéster, a digestión por nucleasas bajo condiciones fisiológicas.

En una realización, un enlace internucleosídico modificado es un enlace fosforotioato.

10 En una realización, un enlace internucleosídico modificado es un enlace fosforoditioato.

En todavía otras realizaciones, un enlace internucleosídico modificado puede ser metilfosfonato, otro alquilfosfonato, arilfosfonato, metilfosforotioato, otro alquilfosforotioato, arilfosforotioato, p-etoxi, otro p-alquiloxi y morfolino. Esta lista no presente ser limitante.

15 Cualquier combinación de enlaces internucleosídicos modificados y no modificados (es decir, fosfodiéster) dentro de un ORN se contempla por la invención.

Pueden sintetizarse esqueletos modificados tales como fosforotioatos usando técnicas automatizadas empleando tanto químicas de fosforamidato como de H-fosfonato. Pueden prepararse fosfonatos de arilo y alquilo, por ejemplo, como se describen en la patente de EE.UU. n° 4.469.863; y pueden prepararse alquilfosfotriésteres (en los que el resto de oxígeno cargado está alquilado como se describe en la patente de EE.UU. n° 5.023.243 y la patente europea n° 092.574) por síntesis en fase sólida automatizada usando reactivos comercialmente disponibles. Se han descrito procedimientos de preparación de otras modificaciones y sustituciones del esqueleto. Uhlmann E y col. (1990) Chem Rev 90:544; Goodchild J (1990) Bioconjugate Chem 1:165. También se describen procedimientos de preparación de 5'-trifosfatos de oligorribonucleótido en Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids, 20, 1403-1409, 2001 y el documento FR 1.566.530.

25 El ORN de la invención también engloba ORN que tiene enlaces internucleotídicos inusuales, que incluyen específicamente enlaces internucleotídicos 5'-5', 3'-3', 2'-2', 2'-3' y 2'-5'. En una realización, tales enlaces inusuales se excluyen del motivo de ARN inmunoestimulante, aún cuando uno o más de tales enlaces pueden producirse en cualquier parte dentro del polímero. Para polímeros que tienen extremos libres, la inclusión de un enlace internucleotídico 3'-3' puede producir un polímero que tiene dos extremos 5' libres. En cambio, para polímeros que tienen extremos libres, la inclusión de un enlace internucleotídico 5'-5' puede producir un polímero que tiene dos extremos 3' libres.

30 El ORN de la invención puede contener dos o más ORN que puede estar ligados mediante una unidad de ramificación. Los enlaces internucleotídicos pueden ser enlaces 3'-5', 5'-5', 3'-3', 2'-2', 2'-3' o 2'-5'. Así, la nomenclatura 2'-5' se elige según el átomo de carbono de ribosa. Sin embargo, si se emplean restos de azúcar no naturales, tales como análogos de azúcar de anillos ampliados (por ejemplo, hexanosa, ciclohexeno o piranosa) o análogos de azúcar bi- o tricíclicos, entonces esta nomenclatura cambia según la nomenclatura del monómero. El enlace internucleotídico no usual puede ser un enlace fosfodiéster, pero puede modificarse alternativamente como fosforotioato o cualquier otro enlace modificado como se describe en el presente documento. La estructura más adelante muestra una estructura general para oligómeros de ARN ramificados y análogos de oligorribonucleótidos modificados de la invención mediante una unidad de ramificación nucleotídica. Así, Nu₁, Nu₂ y Nu₃ pueden enlazarse mediante enlaces 3'-5', 5'-5', 3'-3', 2'-2', 2'-3' o 2'-5'. La ramificación de los oligómeros de ARN también puede implicar el uso de conectores no nucleotídicos y espaciadores abásicos. En una realización, Nu₁, Nu₂ y Nu₃ representan motivos de ARN inmunoestimulante idénticos o diferentes. En otra realización, Nu₁, Nu₂ y Nu₃ comprenden al menos un motivo de ARN inmunoestimulante y al menos un motivo CpG de ADN inmunoestimulante.

45 El ORN puede contener una unidad doble o triple (Glen Research, Sterling, VA), en particular aquellos análogos de oligorribonucleótidos modificados con un enlace 3'-3'. Una unidad doble en una realización puede basarse en 1,3-bis-[5-(4,4'-dimetoxitritiloxi)pentilamido]propil-2-[(2-cianoetil)-(N,N-diisopropil)]-fosforamidito. Una unidad triple en una realización puede basarse en la incorporación de tris-2,2,2-[3-(4,4'-dimetoxitritiloxi)propiloximetil]etil-[(2-cianoetil)-(N,N-diisopropil)]-fosforamidito. La ramificación de los análogos de oligorribonucleótidos modificados por múltiples unidades dobles, triples, u otros multiplicadores, conduce a dendrímeros que son otra realización de la presente invención. Los análogos de oligorribonucleótidos modificados ramificados pueden conducir a la reticulación de receptores para ARN inmunoestimulante tal como TLR3, TLR7 y TLR8, con distintos efectos inmunitarios en comparación con formas no ramificadas de los análogos. Además, la síntesis de análogos ramificados o multímeros de otro modo puede estabilizar el ARN contra la degradación y puede permitir que secuencias de ARN débiles o parcialmente eficaces ejerzan un nivel terapéuticamente útil de actividad inmunitaria. Los análogos de oligorribonucleótidos modificados también pueden contener unidades conectoras resultantes de reactivos modificadores de péptidos o reactivos modificadores de oligonucleótidos (Glen Research). Además, los análogos de oligorribonucleótidos modificados pueden contener uno o más residuos de aminoácidos naturales o no naturales que

están conectados al polímero por enlaces peptídicos (amida).

Los enlaces internucleotídicos 3'-5', 5'-5', 3'-3', 2'-2', 2'-3' y 2'-5' pueden ser directos o indirectos. Enlaces directos en este contexto se refiere a un enlace fosfato o fosfato modificado como se desvela en el presente documento, sin un resto conector interviniente. Un resto conector interviniente es un resto orgánico que puede incluir, por ejemplo, polietilenglicol, trietilenglicol, hexaetilenglicol, nucleótido abásico, unidad doble o unidad triple. El conector interviniente puede en una realización contener un grupo fosfato o fosfato modificado adicional. El conector interviniente en una realización no contiene un grupo fosfato o fosfato modificado adicional.

El ORN de la invención en una realización puede incluir al menos un residuo de azúcar modificado. En una realización, el residuo de azúcar modificado está seleccionado de α -arabinofuranosa, α -D-ribosa, β -D-xilo-furanosa, α -L-ribosa, 2'-[O-alkil (C₁-C₆)-O-alkil (C₁-C₆)]-ribosa, 2'-amino-2'-desoxirribosa, 2'-fluoroarabinofuranosa, 2'-fluoro-2'-desoxirribosa, 2'-O-alkil (C₁-C₆)-ribosa, 2'-O-alkenil (C₂-C₆)-ribosa, ribosa con puente de 2'-O,4'-C-alkileno (ácido nucleico bloqueado, LNA), ribosa con puente de 2'-O,4'-C-metileno (ENA) y β -L-ribosa. Con respecto a LNA y ENA, véanse, por ejemplo las patentes de EE.UU. n° 6.268.790 y 6.770.748 y Koizumi M y col. (2003) Nucleic Acids Res 31:3267-73, respectivamente.

En ciertas realizaciones, al menos una unidad de β -ribosa puede sustituirse con análogos de azúcar carbocíclicos y/o de cadena abierta (descritos, por ejemplo, en Vandendriessche y col. (1993) Tetrahedron 49:7223) y/o análogos de bicicloazúcar (descritos, por ejemplo, en Tarkov M y col. (1993) Helv Chim Acta 76:481).

El ORN en el que al menos una unidad de ribosa está sustituida con 1,5-anhidrohexitol (Bouvere B y col. (1997) Nucleosides Nucleotides 16:973-6) o con D-altritol (Allart B y col. (1999) Chemistry-A European Journal 5:2424-31) también son realizaciones de la presente invención. En otra realización, el ORN comprende al menos una unidad de \square -D-ribopiranosilo ("piranosil-ARN"). Pitsch S y col. (2003) Helv Chim Acta 86:4270-363. Alternativamente, otros análogos de azúcar de anillos ampliados o anillos condensados pueden sustituir la ribosa.

En otra realización, al menos un grupo hidroxilo, preferentemente el grupo 2'-hidroxilo, de la unidad de ribosa se protege como pro-fármaco, que se escinde *in vivo* para liberar el ORN con ribosa no protegida. Los pro-fármacos conocidos de ribosa son, por ejemplo, los valinatos correspondientes (Kong L y col. (2003) Antivir Chem Chemother 14:263-70), formiatos (Repta A y col. (1975) J Pharm Sci 64:392-6) o éteres isopropílicos (Winkelmann E y col. (1988) Arzneimittelforschung 38:1545-8).

El ORN de la invención puede incluir al menos una nucleobase modificada. En una realización, una nucleobase modificada está seleccionada del grupo que consiste en 2,6-diaminopurina, 2-amino-6-cloropurina, 2-aminopurina, 2-tiouracilo, 4-tiouracilo, 5-alkil (C₁-C₆)-citosina, 5-alkil (C₁-C₆)-uracilo, 5-alkenil (C₂-C₆)-citosina, 5-alkenil (C₂-C₆)-uracilo, 5-alkil (C₂-C₆)-citosina, 5-alkinil (C₂-C₆)-uracilo, 5-(hidroximetil)uracilo, 5-aminouracilo, 5-bromocitosina, 5-bromouracilo, 5-clorocitosina, 5-clorouracilo, 5-fluorocitosina, 5-fluorouracilo, 5-yodouracilo, 5-hidroxicitosina, 5-metilcitosina, 5-metiluracilo, N⁴-etilcitosina, 6-tioguanina, 7-deaza-7-alkinil (C₂-C₆)guanina, guanina 7-deaza-7-sustituida, purina 7-deaza-7-sustituida, guanina 7-deaza-8-sustituida, purina 7-deaza-8-sustituida, 7-deazaguanina, 8-azaguanina, 8-azapurina, 8-hidroxiguanina, 8-hidroxiladenina, dihidouracilo, hidrógeno (nucleótido abásico), hipoxantina, N²-dimetilguanina, pseudouracilo y 7-deazapurina sustituida. En una realización, una nucleobase modificada se excluye de un motivo de secuencia de ARN inmunoestimulante.

En una realización, el ORN incluye al menos un nucleótido abásico. Un "nucleótido abásico", como se usa en el presente documento, se refiere a un nucleótido en el que un átomo de hidrógeno está sustituido con la nucleobase heterocíclica.

En ciertas realizaciones, el ORN está ligado covalentemente a un resto lipófilo. El resto lipófilo generalmente se producirá en un extremo 3', aunque en ciertas realizaciones el resto lipófilo puede producirse en cualquier parte a lo largo del ORN. En una realización, el ORN tiene un extremo 3' y el resto lipófilo está ligado covalentemente al extremo 3'. El grupo lipófilo en general puede ser un colesterilo, un colesterilo modificado, un derivado de colesterol, un colesterol reducido, un colesterol sustituido, colestano, cadena de alquilo C₁₆, cadena de alquilo C₁₈, un ácido biliar, ácido cólico, ácido taurocólico, desoxicolato, ácido oleil-litocólico, ácido oleoil-colénico, un glicolípido, un fosfolípido, un esfingolípido, un isoprenoide, tales como esteroides, vitaminas, tales como vitamina E (tocoferol), ácidos grasos saturados, ácidos grasos insaturados, ésteres de ácidos grasos, tales como triglicéridos, pirenos, porfirinas, texafirina, adamantano, acridinas, biotina, cumarina, fluoresceína, rodamina, Texas-Red, digoxigenina, dimetoxitritilo, t-butildimetilsililo, t-butildifenilsililo, colorantes de cianina (por ejemplo, Cy3 o Cy5), colorante Hoechst 33258, psoraleno o ibuprofeno. En ciertas realizaciones, el resto lipófilo se elige de colesterilo, palmitilo y acilo graso. En una realización, el resto lipófilo es colesterilo. Se cree que la inclusión de uno o más de tales restos lipófilos en el ORN de la invención les confiere estabilidad adicional contra la degradación por nucleasas, además de captación celular mejorada. Si hay dos o más restos lipófilos en un único ORN de la invención, cada resto lipófilo puede seleccionarse independientemente de cualquier otro.

En una realización, el grupo lipófilo está unido a una posición 2' de un nucleótido o análogo de nucleótido del ORN. Un grupo lipófilo puede ligarse alternativamente o además a la nucleobase heterocíclica de un nucleótido o análogo de nucleótido del ORN. El resto lipófilo puede ligarse covalentemente al ORN mediante cualquier enlace directo o

indirecto adecuado. En una realización, el enlace es directo y es un éster o una amida. En una realización, el enlace es indirecto e incluye un resto espaciador, por ejemplo, uno o más residuos abásicos de nucleótidos, oligoetilenglicol, tales como trietilenglicol (espaciador 9) o hexaetilenglicol (espaciador 18), o un alcano-diol, tal como butanodiol.

- 5 En una realización, el ORN de la invención se combina ventajosamente con un lípido catiónico. Se cree que los lípidos catiónicos ayudan en el tráfico del ORN en células, tanto al compartimento endosómico en el que se encuentran TLR7 y TLR8 (además de TLR9), como al citosol, en el que se encuentra RIG-I. En una realización, el lípido catiónico es metosulfato de DOTAP (metilsulfato de N-(2,3-dioleoiloxi-1-propil)-N,N,N-trimetilamonio). En una realización, el lípido catiónico es cloruro de DOTAP (cloruro de N-[1-(2,3-dioleoiloxi)propil]-N,N,N-trimetilamonio).
- 10 Aunque DOTAP parece liberar los ORN preferencialmente al compartimento endosómico, parte del ORN también se liberará al citosol. Parece que otros agentes de administración, tales como Lipofectin, Lipofectamine y Cellfectin, liberan el ORN más eficazmente al citosol que DOTAP. Suponiendo que el ORN tiene motivos apropiados para estimular TLR7/8, y dependiendo de la relación de ORN liberada al compartimento endosómico con respecto al ORN liberado al citosol, el ORN de la invención puede activar preferencialmente TLR7/8 o RIG-I, respectivamente.
- 15 Como se usa en el presente documento, "TLR7/8" debe referirse a TLR7 solo, TLR8 solo, o ambos, TLR7 y TLR8.

En ciertos aspectos, la invención proporciona además una composición farmacéutica que contiene, como principio activo, al menos un ORN de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 20 Las composiciones farmacéuticas según la invención incluyen un vehículo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas de la invención contienen una cantidad eficaz de principio activo y opcionalmente otros agentes terapéuticos incluidos en un vehículo farmacéuticamente aceptable. El término "vehículo farmacéuticamente aceptable" significa una o más cargas sólidas o líquidas compatibles, diluyentes o sustancias de encapsulamiento que son adecuadas para administración a un ser humano u otro animal vertebrado. El término "vehículo" indica un componente orgánico o inorgánico, natural o sintético, con que el principio activo se combina para facilitar la aplicación. Los componentes de las composiciones farmacéuticas pueden combinarse entre sí de un modo tal que
- 25 no haya interacción que alteraría sustancialmente la eficacia farmacéutica deseada.

- La invención contempla adicionalmente procedimientos para la fabricación de las composiciones farmacéuticas de la invención. Tales procedimientos incluyen la etapa de poner una cantidad de principio activo de la composición farmacéutica de la invención en un vehículo farmacéuticamente aceptable. Los procedimientos de fabricación de las
- 30 composiciones farmacéuticas de la invención pueden incluir adicionalmente una etapa o etapas que implican moldear o formular la composición farmacéutica para una vía de administración particular, tal como se describe en cualquier parte en el presente documento.

- En una realización, la composición farmacéutica de la invención incluye adicionalmente un antígeno. Un "antígeno" como se usa en el presente documento se refiere a una molécula que puede provocar una respuesta inmunitaria adaptativa específica para el antígeno. Un antígeno es así distinto de un agonista de TLR o un adyuvante como se
- 35 usa en el presente documento, aunque un agonista o adyuvante de TLR puede reforzar una respuesta inmunitaria adaptativa a un antígeno.

- Los antígenos incluyen, pero no se limitan a, células, extractos celulares, proteínas, polipéptidos, péptidos, polisacáridos, conjugados de polisacárido, miméticos de péptido y no péptido de polisacáridos y otras moléculas,
- 40 moléculas pequeñas, lípidos, glucolípidos, hidratos de carbono, virus y extractos virales, organismos multicelulares tales como parásitos, y alérgenos.

El término "antígeno" puede englobar alérgenos, antígenos del cáncer, antígenos microbianos y, en el contexto de autoinmunidad, autoantígenos (es decir, auto-antígenos inapropiados).

Los alérgenos se tratan a continuación.

- 45 Un "antígeno del cáncer", como se usa en el presente documento, es un compuesto, tal como un péptido o proteína, asociado a una superficie de tumor o de célula cancerosa y que puede provocar una respuesta inmunitaria cuando se expresa sobre la superficie de una célula presentadora de antígeno (APC) en el contexto de una molécula del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC). Algunos de estos antígenos están codificados, aunque no necesariamente expresados, por células normales. Estos antígenos pueden caracterizarse como aquellos que
- 50 normalmente son silenciosos (es decir, no se expresan) en células normales, aquellos que se expresan solo en ciertas etapas de la diferenciación y aquellos que se expresan temporalmente tales como antígenos embrionarios y fetales. Otros antígenos del cáncer están codificados por genes celulares mutantes, tales como oncogenes (por ejemplo, oncogén *ras* activado), genes supresores (por ejemplo, p53 mutante), proteínas de fusión resultantes de deleciones internas o translocalizaciones cromosómicas. Todavía otros antígenos del cáncer pueden codificarse por
- 55 genes virales tales como aquellos llevados en virus tumorales de ARN y ADN.

Los antígenos del cáncer pueden prepararse a partir de células cancerosas tanto preparando extractos en bruto de células cancerosas, por ejemplo, como se describe en Cohen y col. (1994) *Cancer Research*, 54:1055, purificando

parcialmente los antígenos, por tecnología recombinante, como por síntesis *de novo* de antígenos conocidos. Los antígenos del cáncer incluyen, pero no se limitan a, antígenos que se expresan recombinantemente, una porción inmunogénica de, o un tumor o cáncer completo. Tales antígenos pueden aislarse o prepararse recombinantemente o por cualquier otros medios conocidos en la técnica.

5 Ejemplos de antígenos del cáncer incluyen MAGE, MART-1/Melan-A, gp100, dipeptidil peptidasa IV (DPPIV), proteína de unión de adenosina desaminasa (ADAAbp), ciclofilina b, antígeno asociado a colorrectal (CRC)–C017-1A/GA733, antígeno carcinoembrionario (CEA) y sus epítopes inmunogénicos CAP-1 y CAP-2, etv6, aml1, antígeno específico de la próstata (PSA) y sus epítopes inmunogénicos PSA-1, PSA-2 y PSA-3, antígeno de membrana específico de la próstata (PSMA), receptor de linfocitos T/cadena zeta de CD3, familia MAGE de antígenos de tumor
10 (por ejemplo, MAGE-A1, MAGE-A2, MAGE-A3, MAGE-A4, MAGE-A5, MAGE-A6, MAGE-A7, MAGE-A8, MAGE-A9, MAGE-A10, MAGE-A11, MAGE-A12, MAGE-Xp2 (MAGE-B2), MAGE-Xp3 (MAGE-B3), MAGE-Xp4 (MAGE-B4), MAGE-C1, MAGE-C2, MAGE-C3, MAGE-C4, MAGE-C5), familia GAGE de antígenos de tumor (por ejemplo, GAGE-1, GAGE-2, GAGE-3, GAGE-4, GAGE-5, GAGE-6, GAGE-7, GAGE-8, GAGE-9), BAGE, RAGE, LAGE-1, NAG, GnT-V, MUM-1, CDK4, tirosinasa, p53, familia MUC, HER2/neu, p21ras, RCAS1, α -fetoproteína, E-cadherina, α -catenina, β -catenina, γ -catenina, p120ctn, gp100^{Pmel117}, PRAME, NY-ESO-1, cdc27, proteína de la poliposis cólica adenomatosa (APC), fodrina, conexina 37, idiotipo de Ig, p15, gp75, gangliósidos GM2 y GD2, productos virales tales como proteínas del virus del papiloma humano, familia Smad de antígenos de tumor, Imp-1, P1A, antígeno nuclear codificado por VEB (EBNA)-1, glucógeno fosforilasa cerebral, SSX-1, SSX-2 (HOM-MEL-40), SSX-1, SSX-4, SSX-5, SCP-1, CT-7 y c-erbB-2. La lista no pretende ser limitante.

20 Los cánceres asociados a antígenos del cáncer específicos incluyen, por ejemplo, leucemia linfoblástica aguda (etv6; aml1; ciclofilina b); linfoma de linfocitos B (idiotipo de Ig); glioma (E-cadherina; α -catenina; β -catenina; γ -catenina; p120ctn); cáncer de vejiga (p21ras); cáncer biliar (p21ras); cáncer de mama (familia MUC; HER2/neu; c-erbB-2); carcinoma cervical (p53; p21ras); carcinoma de colon (p21ras; HER2/neu; c-erbB-2; familia MUC); cáncer colorrectal (C017-1A/GA733; APC); coriocarcinoma (CEA); cáncer de células epiteliales (ciclofilina b); cáncer gástrico (HER2/neu; c-erbB-2; glucoproteína ga733); cáncer hepatocelular (α -fetoproteína); linfoma de Hodgkin (Imp-1; EBNA-1); cáncer de pulmón (CEA; MAGE-3; NY-ESO-1); leucemia derivada de células linfoides (ciclofilina b); melanoma (Melan-A/MART-1; cdc27; MAGE-3; p21ras; gp100^{Pmel117}; proteína p15; gp75; antígeno oncofetal; gangliósidos GM2 y GD2); mieloma (familia MUC; p21ras); carcinoma de pulmón de células no pequeñas (HER2/neu; c-erbB-2); cáncer nasofaríngeo (Imp-1; EBNA-1); cáncer de ovario (familia MUC; HER2/neu; c-erbB-2);
30 cáncer de próstata (antígeno específico de la próstata (PSA) y sus epítopes inmunogénicos PSA-1, PSA-2 y PSA-3; PSMA; HER2/neu; c-erbB-2); cáncer pancreático (p21ras; familia MUC; HER2/neu; c-erbB-2; glucoproteína ga733); carcinoma de células renales (HER2/neu; c-erbB-2); cánceres de células escamosas de cuello uterino y esófago (productos virales tales como proteínas del virus del papiloma humano); cáncer testicular (NY-ESO-1); y leucemia de linfocitos T (epítopes del HTLV-1).

35 Un “antígeno microbiano”, como se usa en el presente documento, es un antígeno de un microorganismo e incluye, pero no se limita a, antígenos virales, antígenos bacterianos, antígenos parásitos y antígenos fúngicos. Tales antígenos incluyen el microorganismo intacto, además de cepas aisladas naturales y fragmentos o derivados de los mismos, y también compuestos sintéticos que son idénticos o similares a antígenos de microorganismos naturales e inducen una respuesta inmunitaria específica para ese microorganismo. Un compuesto es similar a un antígeno de microorganismo natural si induce una respuesta inmunitaria (humoral y/o celular) a un antígeno de microorganismo natural. Tales antígenos se usan rutinariamente en la materia y son muy conocidos para aquellos expertos habituales en la materia.

Ejemplos de antígenos bacterianos son muy conocidos en la técnica e incluyen componentes inmunogénicos de vacunas dirigidos contra bacterias específicas, por ejemplo, difteria, *Mycobacterium tuberculosis*. Ejemplos de
45 antígenos virales son muy conocidos en la técnica e incluyen componentes inmunogénicos de vacunas dirigidos contra virus específicos, por ejemplo, virus de la hepatitis B, virus del sarampión (rubeola), virus del sarampión alemán (rubeola), virus de las paperas, virus de la poliomielitis.

La invención en algunos aspectos se refiere a procedimientos de uso de ORN de la invención, y similarmente composiciones farmacéuticas de la invención, para modular una respuesta inmunitaria en un sujeto. En ciertos
50 aspectos, el ORN de la invención se usa en procedimientos para potenciar una respuesta inmunitaria en un sujeto. Como se usa en el presente documento, “potenciar una respuesta inmunitaria en un sujeto” se refiere en una realización a inducir una respuesta inmunitaria en un sujeto. Como se usa en el presente documento, “potenciar una respuesta inmunitaria en un sujeto” se refiere en una realización a aumentar una respuesta inmunitaria en un sujeto. Así, el ORN de la invención que se usa en los procedimientos descritos anteriormente produce una respuesta
55 inmunitaria más robusta que la que normalmente se produciría, por ejemplo, aparte de los procedimientos descritos en el presente documento.

Como se usa en el presente documento, el término “respuesta inmunitaria” se refiere a cualquier aspecto de una respuesta inmunitaria innata o adaptativa que refleja la activación de una célula inmunitaria o población de células inmunitarias para proliferar, para realizar una función inmunitaria efectora o para producir uno o más productos
60 génicos que participan en una respuesta inmunitaria. Una “célula inmunitaria”, como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier célula derivada de la médula ósea que puede participar en una respuesta

inmunitaria innata o adaptativa. Las células del sistema inmunitario incluyen, sin limitación, células dendríticas (DC), linfocitos citolíticos naturales (NK), monocitos, macrófagos, granulocitos, linfocitos B, células plasmáticas, linfocitos T y células precursoras de los mismos. En una realización, una célula inmunitaria es una célula inmunitaria que expresa TLR7. En una realización, una célula inmunitaria es una célula inmunitaria que expresa TLR8. En una realización, una célula inmunitaria es una célula inmunitaria que expresa RIG-I. Como RIG-I parece expresarse en el citoplasma de muchas células y su expresión puede inducirse por, por ejemplo, dsRNA, IFN- γ y IL-1 β , su activación por ORN que tiene un 5'-trifosfato o análogo de 5'-trifosfato no se limita a las células inmunitarias mencionadas anteriormente. Además, el ORN con un 5'-trifosfato o análogo de 5'-trifosfato puede tener además un motivo de nucleótidos para TLR7/8 que permite la activación de tanto TLR7/8 como RIG-I. Es concebible que la activación de TLR7/8 mediante el motivo de ARN inmunoestimulante puede desencadenar elevada expresión de RIG-I, que a su vez puede activarse por el 5'-trifosfato de ORN o análogo de 5'-trifosfato, conduciendo a fuerte inducción de citocinas. Productos génicos que participan en una respuesta inmunitaria pueden incluir productos secretados (por ejemplo, anticuerpos, citocinas y quimiocinas), además de moléculas intracelulares y de la superficie celular características de la función inmunitaria (por ejemplo, ciertos antígenos de la agrupación de diferenciación (CD), factores de transcripción y transcritos génicos). El término "respuesta inmunitaria" puede aplicarse a una única célula o a una población de células.

Los anticuerpos son muy conocidos en la técnica y generalmente incluyen anticuerpos de cualquiera de las diversas clases (isotipos) IgG, IgA, IgM, IgE e IgD, además de sus subclases (por ejemplo, IgG1, IgG2, etc.).

Las citocinas son muy conocidas en la técnica y generalmente incluyen interferones, interleucinas, factor de necrosis tumoral (TNF), factor de crecimiento beta transformante (TGF- β) y quimiocinas. Los interferones son muy conocidos en la técnica y generalmente incluyen, pero no se limitan a, IFN- α , IFN- β , IFN- γ . Las interleucinas son muy conocidas en la técnica y generalmente incluyen, pero no se limitan a, IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-12, IL-13, IL-15 y IL-18. Las quimiocinas son muy conocidas en la técnica y generalmente incluyen, pero no se limitan a, RANTES, MIP-1 α , MIP-1 β y IP-10, solo por nombrar algunas.

La producción de citocinas puede evaluarse por cualquiera de varios procedimientos muy conocidos en la técnica, que incluyen ensayos de respuesta biológica, enzoinmunoanálisis de adsorción (ELISA), análisis intracelular de citometría de flujo activada por fluorescencia (FACS) y transcriptasa inversa/reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR).

En una realización, la respuesta inmunitaria implica la regulación por incremento de marcadores de la superficie celular de activación celular inmunitaria, tales como CD25, CD80, CD86 y CD154. Los procedimientos de medición de la expresión superficial de células de tales marcadores son muy conocidos en la técnica e incluyen análisis de FACS.

El compuesto o composición farmacéutica se administra a un sujeto en una cantidad eficaz. Como se usa en el presente documento, "administrar" se refiere a administrar, tanto solo como en combinación, con al menos otro agente, por cualquier vía de administración adecuada. En una realización, la administración es administración sistémica, por ejemplo, por administración enteral o parenteral. La administración enteral incluye, pero no se limita a, administración por vía oral. La administración parenteral incluye, pero no se limita a, administración intravenosa (i.v.), intramuscular (i.m.), intraperitoneal (i.p.), intranasal (i.n.), subcutánea (s.c.), inhalacional, mucosal y tópica. En una realización, la administración es administración local. La administración local incluye, pero no se limita a, dirigir la inyección a un sitio que va a tratarse, por ejemplo, intralesional.

Un "sujeto", como se usa en el presente documento, se refiere a un mamífero. En una realización, un sujeto es un ser humano. En una realización, un sujeto es un mamífero no humano, por ejemplo, un ratón, rata, hámster, cobaya, conejo, gato, perro, cerdo, oveja, cabra, caballo, vaca, mono u otro primate no humano.

Como se usa en el presente documento, una "cantidad eficaz" es una cantidad que es suficiente para lograr un efecto biológico deseado. Así, en una realización, una cantidad eficaz es una cantidad suficiente para potenciar una respuesta inmunitaria en un sujeto. La cantidad eficaz para cualquier aplicación particular puede variar dependiendo de cualquiera de varios factores, tratados en más detalle más adelante.

En una realización, una respuesta inmunitaria implica la producción de IFN- α . El IFN- α fue el primer interferón en identificarse y comercializarse. Engloba una familia de aproximadamente veinte proteínas estructuralmente relacionadas cada una codificada por un gen separado. El IFN- α es generalmente secretado en gran parte por los fagocitos mononucleares y las llamadas células productoras de interferón (IPC) recientemente identificadas como células dendríticas plasmacitoides (pDC). La medición del IFN- α secretado puede llevarse a cabo, por ejemplo, usando ELISA específico de IFN- α específico de subtipo o no específico de subtipo. Los principales efectos del IFN- α incluyen inhibición de la replicación viral, inhibición de la proliferación celular, activación de las funciones líticas de linfocitos líticos naturales (NK) y regulación por incremento del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de clase I. Se ha informado que IFN- α es útil en el tratamiento de una variedad de enfermedades que incluyen ciertos tumores malignos (por ejemplo, leucemia de células pilosas, leucemia cutánea de linfocitos T, leucemia mieloide crónica, linfoma no Hodgkin, sarcoma de Kaposi relacionado con el SIDA, melanoma maligno, mieloma múltiple, carcinoma de células renales, carcinoma de células de la vejiga, carcinoma de colon, displasia cervical) y

enfermedades virales (por ejemplo, hepatitis B crónica, hepatitis C crónica, condilomas acuminados (virus del papiloma)). Están comercialmente disponibles diversas formas recombinantes de IFN- α , que incluyen ROFERON® A (IFN- α 2a; Roche) e INTRON® A (IFN- α 2b; Schering).

5 En una realización, una respuesta inmunitaria implica la producción de IL-12. La IL-12 es un mediador principal de la respuesta inmunitaria innata temprana a microbios intracelulares y es un inductor clave de la inmunidad mediada por células, la respuesta inmunitaria adaptativa a estos microbios. La IL-12 es principalmente responsable de la inducción de interferón gamma (IFN- γ) y factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- α) de tanto linfocitos NK como linfocitos T cooperadores. La IL-12 también estimula la tasa a la que los linfocitos NK y linfocitos T cooperadores proliferan tras la activación del antígeno. Además, las capacidades líticas de tanto los linfocitos T citolíticos NK como CD8⁺ son elevadas por la presencia de IL-12. La IL-12 tiene la función especializada de dirigir linfocitos T CD4⁺ sin tratamiento previo a diferenciar hacia el fenotipo de linfocitos T cooperadores 1 (Th1) con el fin de preparar para la liberación de IFN- γ y para el desarrollo de la respuesta inmunitaria mediada por células. Hsieh CS y col. (1993) Science 260:547-9.

15 En una realización, una respuesta inmunitaria potenciada según un procedimiento de la invención es una respuesta inmunitaria tipo Th1. Como se usa en el presente documento, una "respuesta inmunitaria tipo Th1" se refiere a una respuesta inmunitaria con un carácter Th1 predominantemente. Una respuesta inmunitaria tal se caracteriza por la presencia de al menos uno de los siguientes: IFN- γ , IL-12, IL-18, IgG1 (humana) o IgG2a (ratones), e inmunidad mediada por células. Una respuesta inmunitaria tipo Th1 en una realización es una respuesta inmunitaria Th1. A diferencia, una respuesta inmunitaria tipo Th2 se caracteriza por al menos una de las siguientes: IL-4, IL-5, IL-13, IgE, e inmunidad humoral. Se reconoce en la materia que las respuestas inmunitarias Th1 y Th2 son contra-reguladoras, de forma que una respuesta inmunitaria Th1 regula por disminución una respuesta inmunitaria Th2, y una respuesta inmunitaria Th2 regula por disminución una respuesta inmunitaria Th1. Las composiciones farmacéuticas y procedimientos de la invención son así particularmente útiles siempre que se desee promover una respuesta inmunitaria tipo Th1 o para inhibir una respuesta inmunitaria similar a Th2.

25 En una realización, el sujeto que está tratándose tiene inmunosupresión. La inmunosupresión es una capacidad indeseablemente débil o ausente de organizar una respuesta inmunitaria eficaz a un estímulo inmunitario adecuado. Diversos factores y condiciones están relacionados con la inmunosupresión, que incluyen inmunodeficiencias congénitas y adquiridas. Las inmunodeficiencias congénitas incluyen diversas formas de inmunodeficiencia combinada grave (IDCG), deficiencia de adenosina desaminasa (DAD), deficiencia de purina nucleósido fosforilasa (PNP), agammaglobulinemia ligada a X, deleciones de la cadena pesada de Ig, síndrome de DiGeorge, deficiencias selectivas del isotipo de Ig, síndrome hiper-IgM ligado a X, inmunodeficiencia variable común, síndrome linfoproliferativo ligado a X, síndrome de linfocitos desnudos, deficiencia de transportador asociado al procesamiento de antígenos (TAP), síndrome de Wiskott-Aldrich, ataxia-telangiectasia, enfermedad granulomatosa crónica, deficiencia-1 en la adhesión leucocitaria, deficiencia-2 leucocitaria y síndrome de Chediak-Higashi. Esta lista no pretende ser limitante. Las inmunodeficiencias adquiridas incluyen aquellas relacionados con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), desnutrición proteico-calórica, quemaduras, cáncer, trasplante de médula ósea, fármacos inmunosupresores contra el rechazo, otros fármacos, quimioterapia e irradiación.

40 En una realización, el sujeto que está tratándose tiene inmunosupresión resultante de quimioterapia y/o exposición a radiación terapéutica. La quimioterapia se refiere a la administración de un agente de quimioterapia para el tratamiento de cáncer. Se conocen en la técnica muchos agentes quimioterapéuticos para inducir inmunosupresión debido a sus efectos tóxicos sobre las células de la médula ósea. Los agentes quimioterapéuticos incluyen, sin limitación, metotrexato, vincristina, adriamicina, cisplatino, cloroetilnitrosoureas que no contienen azúcar, 5-fluorouracilo, mitomicina C, bleomicina, doxorubicina, dacarbazina, taxol, fragilina, Meglamina GLA, valrubicina, carmustatina y poliferposan, MM1270, BAY 12-9566, inhibidor de la RAS farnesil transferasa, inhibidor de la farnesil transferasa, MMP, MTA/LY231514, LY264618/lometexol, Glamolec, CI-994, TNP-470, Hycamtin/topotecan, PKC412, Valspodar/PSC833, Novantrone/mitroxantrona, Metaret/suramina, Batimastat, E7070, BCH-4556, CS-682, 9-AC, AG3340, AG3433, Incel/VX-710, VX-853, ZD0101, ISI641, ODN 698, TA 2516/marmistat, BB2516/marmistat, CDP 845, D2163, PD183805, DX8951f, Lemonal DP 2202, FK 317, Picibanil/OK-432, AD 32/valrubicina, Metastron/derivado de estroncio, Temodal/temozolomida, Evacet/doxorubicina liposómica, Yewtaxan/paclitaxel, Taxol/paclitaxel, Xeload/capecitabina, Furtulon/doxifluridina, Cyclopax/paclitaxel oral, Taxoid oral, SPU-077/cisplatino, HMR 1275/flavopiridol, CP-358 (774)/EGFR, CP-609 (754)/inhibidor del oncogén RAS, BMS-182751/platino oral, UFT (Tegafur/uracilo), Ergamisol/levamisol, Eniluracilo/776C85/potenciador de 5FU, Campto/levamisol, Camptosar/irinotecan, Tumodex/ralitrexed, Leustatin/cladribina, Paxex/paclitaxel, Doxil/doxorubicina liposómica, Caelyx/doxorubicina liposómica, Fludara/fludarabina, Pharmarubicin/epirubicina, DepoCyt, ZD1839, LU 79553/bis-naftalimida, LU 103793/dolastatina, Caelyx/doxorubicina liposómica, Gemzar/gemcitabina, ZD 0473/anormed, YM 116, semillas de yodo, inhibidores de CDK4 y CDK2, inhibidores de PARP, D4809/dexifosamida, Ifes/mesnex/ifosamida, Vumon/tenipósido, Paraplatin/carboplatino, Plantinol/cisplatino, Vespede/etopósido, ZD 9331, Taxotere/docetaxel, profármaco de guanina arabinósido, análogo de taxano, nitrosoureas, agentes alquilantes tales como melfalan y ciclofosfamida, aminoglucetimidina, asparaginasa, busulfano, carboplatino, clorambucilo, HCl de citarabina, dactinomicina, HCl de daunorubicina, fosfato sódico de estramustina, etopósido (VP16-213), floxuridina, fluorouracilo (5-FU), flutamida, hidroxiiurea (hidroxicarbamida), ifosfamida, interferón alfa-2a, alfa-2b, acetato de leuprolida (análogo del factor liberador de LHRH), lomustina (CCNU), HCl de

mecloretamina (mostaza de nitrógeno), mercaptopurina, mesna, mitotano (o.p'-DDD), HCl de mitoxantrona, octreotida, plicamicina, HCl de procarbazona, estreptozocina, citrato de tamoxifeno, tioguanina, tiotepa, sulfato de vinblastina, amsacrina (m-AMSA), azacitidina, hexametilmelamina (HMM), mitoguazona (metil-GAG; metil glioxal bis-guanilhidrazona; MGBG), pentostatina (2'-desoxicoformicina), semustina (metil-CCNU), tenipósido (VM-26) y sulfato de vindesina.

Exposición a radiación terapéutica se refiere a la administración de las cantidades recetadas de irradiación ionizante dirigida o administrada sistémicamente o a porciones especificadas del cuerpo para tratar una afección tal como un cáncer. Este tipo de exposición a la radiación puede incluir, por ejemplo, rayos X, rayos gamma (por ejemplo, de cobalto 60), haces de partículas (por ejemplo, radiación de haces de electrones), u otra irradiación de haces externos; radioterapia interna (braquiterapia, por ejemplo, semillas de yodo); y radioterapia sistémica (por ejemplo, yodo 131 y estroncio 89).

En una realización, el sujeto que está tratándose tiene inmunosupresión resultante de exposición a radiación accidental. Como se usa en el presente documento, la exposición a radiación accidental es cualquier exposición a radiación distinta de la exposición a radiación terapéutica. En una realización, la exposición a radiación accidental es el resultado de la liberación no controlada de radiación ionizante, por ejemplo, de la detonación de un arma nuclear.

El ORN de la invención tiene actividad de adyuvante. Por consiguiente, el ORN de la invención en ciertos aspectos es para su uso en procedimientos de vacunación de un sujeto contra un antígeno. En un aspecto, el procedimiento de vacunación de un sujeto contra un antígeno incluye la etapa de administrar al sujeto una cantidad eficaz de un ORN de la invención, y el antígeno. En un aspecto, el procedimiento de vacunación de un sujeto contra un antígeno incluye la etapa de administrar al sujeto una cantidad eficaz de una sal farmacéuticamente aceptable de un ORN de la invención, y el antígeno. Anteriormente se han descrito antígenos y pueden incluir, en ciertas realizaciones, antígenos bacterianos, antígenos virales y antígenos del cáncer. La administración puede llevarse a cabo por cualquier vía o vías adecuadas con respecto al compuesto y el antígeno. En una realización, el antígeno y el compuesto de la invención se administran juntos, por ejemplo, tanto como una única preparación o como preparaciones separadas administradas sustancialmente simultáneamente. Si se administran preparaciones separadas sustancialmente simultáneamente, las preparaciones individuales pueden administrarse a los mismos sitios o sitios diferentes, por las mismas vías de administración o diferentes. En una realización, el antígeno y el compuesto de la invención no se administran sustancialmente simultáneamente. Por ejemplo, en una realización, la administración del compuesto de la invención tiene lugar antes de la administración del antígeno. En una realización, la administración del antígeno tiene lugar antes de la administración del compuesto de la invención. El periodo entre la administración del antígeno y la administración del compuesto de la invención puede ser minutos, horas o días, incluso hasta una semana. Los componentes individuales, es decir, antígeno y compuesto de la invención, pueden administrarse a los mismos sitios o sitios diferentes, por las mismas vías de administración o por vías diferentes.

Vías de administración para la vacunación incluyen, sin limitación, intramuscular, subcutánea y mucosa. En una realización, el compuesto se administra intravenosamente.

En una realización, la cantidad de antígeno administrada al sujeto, según este aspecto de la invención, es inferior a una cantidad eficaz del antígeno que por sí misma induce inmunidad protectora. Combinado con la administración del compuesto de la invención, sin embargo, la administración de la misma cantidad de antígeno es eficaz para inducir inmunidad protectora, es decir, para vacunar el sujeto, contra el antígeno.

El ORN de la invención en ciertos aspectos es para su uso en procedimientos de tratamiento de un sujeto que tiene cáncer. En un aspecto, el procedimiento de tratamiento de un sujeto que tiene cáncer incluye la etapa de administrar al sujeto una cantidad eficaz de un ORN de la invención. En un aspecto, el procedimiento de tratamiento de un sujeto que tiene cáncer incluye la etapa de administrar al sujeto una cantidad eficaz de una sal farmacéuticamente aceptable de un ORN de la invención.

Como se usa en el presente documento, "tratan" o "tratar" se refiere a prevenir, mejorar o eliminar una enfermedad o afección en un sujeto que tiene la enfermedad o afección. En una realización, "tratan" o "tratar" se refiere a mejorar o eliminar una enfermedad o afección en un sujeto que tiene la enfermedad o afección.

En el contexto del cáncer, en ciertas realizaciones no limitantes, tratar puede referirse a reducir el tamaño de un tumor (incluyendo una metástasis), ralentizar la tasa de crecimiento o la tasa o grado de diseminación de un cáncer, inducir una remisión de un cáncer, o curar un cáncer.

Un "sujeto que tiene cáncer" es un sujeto que tiene al menos una manifestación objetiva de un cáncer.

"Cáncer", como se usa en el presente documento, se refiere a un crecimiento de células incontrolado que interfiere con el funcionamiento normal de los órganos y sistemas corporales. Los cánceres que migran de su localización original y siembran los órganos vitales pueden conducir con el tiempo a la muerte del sujeto mediante el deterioro funcional de los órganos afectados. Cánceres hematopoyéticos, tales como leucemia, pueden desplazar los compartimentos hematopoyéticos normales en un sujeto, conduciendo así a fallo hematopoyético (en forma de anemia, trombocitopenia y neutropenia), causando por último lugar la muerte.

Los cánceres incluyen, pero no se limitan a, carcinoma de células basales, cáncer de las vías biliares; cáncer de vejiga; cáncer de huesos; cáncer de cerebro y otros sistemas nerviosos centrales (SNC); cáncer de mama; cáncer de cuello uterino; coriocarcinoma; cáncer de colon y recto; cáncer de tejido conjuntivo; cáncer del aparato digestivo; cáncer de endometrio; cáncer de esófago; cáncer de ojo; cáncer de cabeza y cuello; cáncer gástrico; neoplasia intraepitelial; cáncer de riñón; cáncer de laringe; leucemias, que incluyen leucemia de células pilosas; cáncer de hígado; cáncer de pulmón (por ejemplo, células pequeñas y células no pequeñas); linfomas que incluyen linfoma Hodgkin y no Hodgkin; melanoma; mieloma; neuroblastoma; cáncer de la cavidad bucal (por ejemplo, labio, lengua, boca y faringe); cáncer de ovario; cáncer pancreático; cáncer de próstata; retinoblastoma; rabdomiosarcoma; cáncer rectal; cáncer renal; cáncer del aparato respiratorio; sarcoma; cáncer de piel; cáncer de estómago; cáncer testicular; cáncer de tiroides; cáncer uterino; cáncer del aparato urinario, además de otros carcinomas y sarcomas.

Una metástasis es una región de células cancerosas, distinta de la localización del tumor primario, resultante de la diseminación de células cancerosas del tumor primario a otras partes del cuerpo. En el momento del diagnóstico de la masa del tumor primario, el sujeto puede monitorizarse para la presencia de metástasis. Las metástasis se detectan casi siempre mediante el uso único o combinado de barridos de imagen por resonancia magnética (IRM), tomografía computerizada (TC), recuento sanguíneo y de plaquetas, estudios de la función hepática, radiografías del tórax y gammagrafías óseas, además de la monitorización de síntomas específicos.

En una realización, el cáncer es melanoma (primario o metastásico). En una realización, el cáncer es cáncer de mama. En una realización, el cáncer es cáncer de pulmón. En una realización, el cáncer es cáncer de próstata. En una realización, el cáncer es cáncer de colon. En una realización, el cáncer es leucemia de células pilosas.

En una realización, el ORN de la invención que es para su uso en el procedimiento de tratamiento de un sujeto que tiene cáncer incluye adicionalmente administrar al sujeto un antígeno del cáncer. En una realización, el antígeno del cáncer y el compuesto de la invención se administran juntos, por ejemplo, bien como única preparación o bien como preparaciones separadas administradas sustancialmente simultáneamente. Cuando las preparaciones separadas se administran sustancialmente simultáneamente, las preparaciones individuales pueden administrarse a los mismos sitios o diferentes, por las mismas vías de administración o diferentes. En una realización, el antígeno del cáncer y el compuesto de la invención no se administran sustancialmente simultáneamente. Por ejemplo, en una realización, la administración del compuesto de la invención tiene lugar antes de la administración del antígeno del cáncer. En una realización, la administración del antígeno del cáncer tiene lugar antes de la administración del compuesto de la invención. El periodo entre la administración del antígeno del cáncer y la administración del compuesto de la invención puede ser minutos, horas o días, incluso hasta una semana. Los componentes individuales, es decir, antígeno del cáncer y compuesto de la invención, pueden administrarse a los mismos sitios o diferentes, por las mismas vías de administración o diferentes.

El ORN de la invención en ciertos aspectos es para su uso en procedimientos de tratamiento de un sujeto que tiene una infección. En un aspecto, el procedimiento de tratamiento de un sujeto que tiene una infección incluye la etapa de administrar al sujeto una cantidad eficaz de un ORN de la invención. En un aspecto, el procedimiento de tratamiento de un sujeto que tiene una infección incluye la etapa de administrar al sujeto una cantidad eficaz de una sal farmacéuticamente aceptable de un ORN de la invención.

En el contexto de infección, en ciertas realizaciones no limitantes, el tratamiento puede referirse a reducir al menos un síntoma de una infección, acortar la duración de una infección, ralentizar la tasa o grado de diseminación de una infección, o curar una infección.

Como se usa en el presente documento, una "infección" se refiere a una enfermedad infecciosa que se produce a partir de la invasión de un huésped, superficialmente, localmente, o sistémicamente, por un microorganismo infeccioso o agente infeccioso. Un sujeto que tiene una infección es un sujeto que tiene al menos una manifestación objetiva de una infección. Los microorganismos infecciosos y agentes infecciosos incluyen virus, bacterias, parásitos y hongos. Una infección viral se refiere a una infección por un virus. Una infección bacteriana se refiere a una infección por bacterias.

Ejemplos de virus que se han encontrado en seres humanos incluyen, pero no se limitan a: *Retroviridae* (por ejemplo virus de la inmunodeficiencia humana, tal como VIH-1 (también denominado HDTV-III, LAVE o HTLV-III/LAV, o VIH-III, y otras cepas aisladas, tales como HIV-LP)); *Picornaviridae* (por ejemplo, virus de la poliomieltis, virus de la hepatitis A; enterovirus, virus humanos de Cocksackie, rinovirus, ecovirus); *Calciviridae* (por ejemplo, cepas que producen gastroenteritis); *Togaviridae* (por ejemplo, virus de la encefalitis equina, virus de la rubeola); *Flaviviridae* (por ejemplo, virus del dengue, virus de la encefalitis, virus de la fiebre amarilla); *Coronaviridae* (por ejemplo, coronavirus); *Rhabdoviridae* (por ejemplo, virus de la estomatitis vesicular, virus de la rabia); *Filoviridae* (por ejemplo, virus del ébola); *Paramyxoviridae* (por ejemplo, virus paragripales, virus de las paperas, virus del sarampión, virus respiratorio sincitial); *Orthomyxoviridae* (por ejemplo, virus de la gripe); *bunyaviridae* (por ejemplo, virus Hanta, bunyavirus, flebovirus y nairovirus); *Arenaviridae* (virus de las fiebres hemorrágicas); *Reoviridae* (por ejemplo, reovirus, orbivirus y rotavirus); *Birnaviridae*; *Hepadnaviridae* (virus de la hepatitis B); *Parvoviridae* (parvovirus); *Papovaviridae* (virus del papiloma, virus del polioma); *Adenoviridae* (la mayoría de los adenovirus); *Herpesviridae* (virus del herpes simple (VHS) 1 y 2, virus de la varicela zóster, citomegalovirus (CMV), virus del herpes); *Poxviridae* (virus de la viruela, virus de la variolovacuna, virus de la viruela); e *Iridoviridae* (por ejemplo,

virus de la fiebre porcina africana); y virus no clasificados (por ejemplo, el agente de la hepatitis delta (que se cree que es un satélite defectuoso del virus de la hepatitis B), los agentes de hepatitis no A, no B (clase 1 = internamente transmitidos; clase 2 = parenteralmente transmitidos (es decir, hepatitis C); virus de Norwalk y relacionados, y astrovirus).

- 5 Las bacterias Gram-positivas incluyen, pero no se limitan a, especies de *Pasteurella*, especies de *Staphylococci* y especies de *Streptococcus*. Las bacterias Gram-negativas incluyen, pero no se limitan a, *Escherichia coli*, especies de *Pseudomonas* y especies de *Salmonella*. Ejemplos específicos de bacterias infecciosas incluyen, pero no se limitan a, *Helicobacter pylori*, *Borrelia burgdorferi*, *Legionella pneumophila*, *Mycobacteria sps* (por ejemplo, *M. tuberculosis*, *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. kansasii*, *M. goodii*), *Staphylococcus aureus*, *Neisseria gonorrhoeae*,
 10 *Neisseria meningitidis*, *Listeria monocytogenes*, *Streptococcus pyogenes* (*Streptococcus* del grupo A), *Streptococcus agalactiae* (*Streptococcus* del grupo B), *Streptococcus* (grupo *viridans*), *Streptococcus faecalis*, *Streptococcus bovis*, *Streptococcus* (especies anaerobias), *Streptococcus pneumoniae*, *Campylobacter sp.* patógeno, *Enterococcus sp.*, *Haemophilus influenzae*, *Bacillus anthracis*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Corynebacterium sp.*, *Erysipelothrix rhusiopathiae*, *Clostridium perfringens*, *Clostridium tetani*, *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae*,
 15 *Pasteurella multocida*, *Bacteroides sp.*, *Bacteroides fragilis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Streptobacillus moniliformis*, *Treponema pallidum*, *Treponema pertenue*, *Leptospira*, *Rickettsia* y *Actinomyces israelii*.

Ejemplos de hongos incluyen *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Blastomyces dermatitidis*, *Chlamydia trachomatis*, *Candida albicans*, *Pneumocystis carinii*, *Aspergillus*.

- 20 Otros organismos infecciosos (es decir, protistas) incluyen *Plasmodium spp.* tales como *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium ovale* y *Plasmodium vivax* y *Toxoplasma gondii*. Parásitos transmitidos por la sangre y/o de tejidos incluyen *Plasmodium spp.*, *Babesia microti*, *Babesia divergens*, *Leishmania tropica*, *Leishmania spp.*, *Leishmania braziliensis*, *Leishmania donovani*, *Trypanosoma gambiense* y *Trypanosoma rhodesiense* (enfermedad africana del sueño), *Trypanosoma cruzi* (enfermedad de Chagas) y *Toxoplasma gondii*.

- 25 Se han descrito ampliamente otros microorganismos y agentes infecciosos médicamente relevantes en la bibliografía, por ejemplo, véase C.G.A Thomas, Medical Microbiology, Bailliere Tindall, Great Britain 1983, cuyo contenido entero se incorpora por este documento por referencia.

- El ORN de la invención en ciertos aspectos es para su uso en procedimientos para tratar un sujeto que tiene una afección alérgica. En un aspecto, el procedimiento de tratamiento de un sujeto que tiene una afección alérgica incluye la etapa de administrar al sujeto una cantidad eficaz de un ORN de la invención. En un aspecto, el
 30 procedimiento de tratamiento de un sujeto que tiene una afección alérgica incluye la etapa de administrar al sujeto una cantidad eficaz de una sal farmacéuticamente aceptable de un ORN de la invención.

- En el contexto de una afección alérgica, en ciertas realizaciones no limitantes tratar puede referirse a prevenir al menos un síntoma de una afección alérgica, reducir al menos un síntoma de una afección alérgica, o acortar la duración de una afección alérgica. También en el contexto de afección alérgica, en una realización no limitante tratar
 35 puede referirse a reducir la frecuencia de desarrollar al menos un síntoma de una afección alérgica.

- Como se usa en el presente documento, una "afección alérgica" se refiere a una hipersensibilidad adquirida a una sustancia (alérgeno). Un sujeto que tiene una afección alérgica es un sujeto que tiene al menos una manifestación objetiva de una reacción alérgica en respuesta a exposición a o contacto con un alérgeno. Las afecciones alérgicas son así frecuentemente circunstanciales, pero el sujeto que tiene la afección alérgica se sensibiliza continuamente
 40 para responder al alérgeno. Un sujeto que tiene una afección alérgica puede, pero no necesita necesariamente, tener al menos una manifestación objetiva de una reacción alérgica en el momento en el que el sujeto se trata según el procedimiento de la invención.

Afecciones alérgicas incluyen, sin limitación, eccema, rinitis alérgica o coriza, fiebre del heno, asma alérgica, urticaria (ronchas), alergias alimentarias y otras afecciones atópicas.

- 45 En una realización, la afección alérgica es asma alérgica. Como se usa en el presente documento, "asma" tiene su significado usual y se refiere a un trastorno del aparato respiratorio caracterizado por inflamación, estrechamiento de las vías respiratorias y aumento de la reactividad de las vías respiratorias a agentes inhalados. Como se usa en el presente documento, "asma alérgica" se refiere al asma desencadenada por el contacto de un sujeto susceptible con un alérgeno. Puede hacerse un diagnóstico del asma alérgica incluso sin conocimiento de la identidad de un alérgeno desencadenante específico. Aunque el asma alérgica es una forma muy común del asma, también se cree
 50 que los compuestos y composiciones farmacéuticas de la invención son útiles para el tratamiento de otras formas de asma, además de asma alérgica, por ejemplo, asma asociada a infección de las vías respiratorias superiores, asma inducida por el ejercicio y asma inducida por el frío (temperatura).

- En una realización, la afección alérgica excluye asma alérgica. Esta realización incluye otras afecciones alérgicas que incluyen, sin limitación, eccema, rinitis alérgica o coriza, fiebre del heno, urticaria (ronchas), alergias alimentarias y combinaciones de los mismos.
 55

En una realización, el procedimiento de tratamiento de un sujeto que tiene una afección alérgica incluye adicionalmente administrar al sujeto un alérgeno.

5 Un “alérgeno”, como se usa en el presente documento, es una molécula que puede provocar una respuesta inmunitaria caracterizada por la producción de IgE. Un alérgeno también es una sustancia que puede inducir una respuesta alérgica o asmática en un sujeto susceptible. Así, en el contexto de la presente invención, el término alérgeno significa un tipo específico de antígeno que puede desencadenar una respuesta alérgica que está mediada por anticuerpo IgE.

10 La lista de alérgenos es enorme y puede incluir polen, venenos de insecto, polvo de caspa animal, esporas fúngicas y fármacos (por ejemplo, penicilina). Ejemplos de alérgenos de animales y plantas naturales incluyen proteínas específicas para los siguientes géneros: Canis (*Canis familiaris*); Dermatophagoides (por ejemplo, *Dermatophagoides farinae*); Felis (*Felis domesticus*); Ambrosia (*Ambrosia artemisiifolia*); Lolium (por ejemplo, *Lolium perenne* y *Lolium multiflorum*); Cryptomeria (*Cryptomeria japonica*); Alternaria (*Alternaria alternata*); Alder; Alnus (*Alnus guttosa*); Betula (*Betula verrucosa*); Quercus (*Quercus alba*); Olea (*Olea europa*); Artemisia (*Artemisia vulgaris*); Plantago (por ejemplo, *Plantago lanceolata*); Parietaria (por ejemplo, *Parietaria officinalis* y *Parietaria judaica*); Blattella (por ejemplo, *Blattella germanica*); Apis (por ejemplo, *Apis multiflorum*); Cupressus (por ejemplo, *Cupressus sempervirens*, *Cupressus arizonica* y *Cupressus macrocarpa*); Juniperus (por ejemplo, *Juniperus sabinooides*, *Juniperus virginiana*, *Juniperus communis* y *Juniperus ashei*); Thuya (por ejemplo, *Thuya orientalis*); Chamaecyparis (por ejemplo, *Chamaecyparis obtusa*); Periplaneta (por ejemplo, *Periplaneta americana*); Agropyron (por ejemplo, *Agropyron repens*); Secale (por ejemplo, *Secale cereale*); Triticum (por ejemplo, *Triticum aestivum*); Dactylis (por ejemplo, *Dactylis glomerata*); Festuca (por ejemplo, *Festuca elatior*); Poa (por ejemplo, *Poa pratensis* y *Poa compressa*); Avena (por ejemplo, *Avena sativa*); Holcus (por ejemplo, *Holcus lanatus*); Anthoxanthum (por ejemplo, *Anthoxanthum odoratum*); Arrhenatherum (por ejemplo, *Arrhenatherum elatius*); Agrostis (por ejemplo, *Agrostis alba*); Phleum (por ejemplo, *Phleum pratense*); Phalaris (por ejemplo, *Phalaris arundinacea*); Paspalum (por ejemplo, *Paspalum notatum*); Sorghum (por ejemplo, *Sorghum halepensis*); y Bromus (por ejemplo, *Bromus inermis*). Esta lista no pretende ser limitante.

15 En una realización, el alérgeno y el compuesto de la invención se administran juntos, por ejemplo, bien como una única preparación o bien como preparaciones separadas administradas sustancialmente simultáneamente. Cuando las preparaciones separadas se administran sustancialmente simultáneamente, las preparaciones individuales pueden administrarse a los mismos sitios o diferentes, por las mismas vías de administración o diferentes. En una realización, el alérgeno y el compuesto de la invención no se administran sustancialmente simultáneamente. Por ejemplo, en una realización, la administración del compuesto de la invención tiene lugar antes de la administración del alérgeno. En una realización, la administración del alérgeno tiene lugar antes de la administración del compuesto de la invención. El periodo entre la administración del alérgeno y la administración del compuesto de la invención puede ser minutos, horas o días, incluso hasta una semana. Los componentes individuales, es decir, alérgeno y compuesto de la invención, pueden administrarse a los mismos sitios o diferentes, por las mismas vías de administración o diferentes.

20 El ORN de la invención en ciertos aspectos es para su uso en procedimientos para tratar un sujeto que tiene asma. En un aspecto, el procedimiento de tratamiento de un sujeto que tiene asma incluye la etapa de administrar al sujeto una cantidad eficaz de un ORN de la invención. En un aspecto, el procedimiento de tratamiento de un sujeto que tiene asma incluye la etapa de administrar al sujeto una cantidad eficaz de una sal farmacéuticamente aceptable de un ORN de la invención.

25 En el contexto del asma, en ciertas realizaciones no limitantes, tratar puede referirse a prevenir al menos un síntoma del asma, reducir al menos un síntoma del asma, o acortar la duración de un ataque de asma. También en el contexto del asma, en una realización no limitante tratar puede referirse a reducir la frecuencia de desarrollar al menos un síntoma del asma.

En una realización, el asma es asma alérgica.

30 El ORN de la invención también puede usarse para inhibir la expresión génica de dianas particulares, además de ejercer sus efectos inmunoestimulantes. Pueden seleccionarse secuencias de ORN basándose en secuencias diana correspondientes. Las secuencias diana pueden obtenerse por secuenciación o de bases de datos de secuencias de genes o de otros ácidos nucleicos. Así, puede generarse ORN con un modo dual de acción, tal como inhibidores de ARN antisentido para suprimir la expresión de genes causantes de enfermedad e inmunoestimulación adicional por activación de RIG-I o TLR7/8. Una secuencia antisentido es una secuencia que es complementaria a una secuencia diana. Por tanto, puede seleccionarse una secuencia de ORN que se dirige, por ejemplo, contra un ARN viral. Como un ejemplo, la secuencia antisentido puede ser complementaria a ARN del virus de la hepatitis C (VHC), tal como el sitio interno de entrada al ribosoma (IRES) del VHC:

ARN viral 5' GAGCACGAAUCCUAAACCUCAAAAGA 3' (SEC ID N°: 506)
Antisentido 5' UCUUUGAGGUUUAGGAUUCGUGCUC 3' (SEC ID N°: 507)

A continuación, se espera que la hebra no codificante con un 5'-trifosfato o análogo de 5'-trifosfato inhiba la replicación del VHC mientras que el ORN induce al mismo tiempo la potente inmunestimulación mediante la activación de RIG-I y/o TLR7/8.

5 Se usa ARN interferente pequeño (ARNip) para silenciar la expresión génica. Doresett Y y col. (2004) Nat Rev Drug Discov 3:318-29. El ORN de la invención también puede usarse como ARNip bicatenario, en el que al menos una hebra del dúplex comprende un 5'-trifosfato o análogo de 5'-trifosfato. El dúplex de ARNip puede ser de extremos romos o tener extremos con nucleótidos protuberantes. Por ejemplo, un ARNip de extremos romos para hepatitis C puede tener una hebra codificante con la secuencia identificada anteriormente como ARN viral y una hebra no codificante con la secuencia identificada anteriormente como antisentido.

10 Las hebras codificantes y no codificantes también pueden ligarse por nucleótidos como en el ARN de horquilla pequeña (ARNhp) o por conectores no nucleotídicos, tales como residuos abásicos, C₁₈, o residuos de polietilenglicol.

15 Seleccionando secuencias apropiadas contra diversos virus, el ORN de la invención puede usarse en el contexto de ARN antisentido o iARN, para el tratamiento de trastornos producidos por diversos virus, que incluyen VHC, virus de la hepatitis B (VHB), citomegalovirus (CMV), virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), virus del herpes simple 1 (VHS-1), virus del herpes simple 2 (VHS-2), virus del papiloma humano (VPH), virus de la estomatitis vesicular (VEV), virus de la poliomielitis, virus de la gripe y reovirus. Esta lista no pretende ser limitante.

20 Seleccionando secuencias apropiadas contra diversas dianas relacionadas con el cáncer o con tumores, el ORN de la invención también puede usarse en el contexto de ARN antisentido o iARN para el tratamiento de cáncer. Así, es posible usar secuencias de oligonucleótidos que están dirigidas contra dianas responsables del desarrollo o crecimiento de cánceres, tales como oncoproteínas, por ejemplo, c-myc, N-myc, c-myb, c-fos, c-fos/jun, PCNA, p120, EJ-ras, c-Ha-ras, N-ras, rrg, bcl-2, bcl-x, bcl-w, cdc-2, c-raf-1, c-mos, c-src, c-abl y c-ets; contra receptores celulares, por ejemplo, receptor de EGF, Her-2, c-erbA, receptor de VEGF (KDR-1) y receptores retinoides; contra proteínas cinasas, por ejemplo, c-fms, Tie-2, cinasa c-raf-1, PKC-alfa y proteína cinasa A (R1 alfa); contra factores de crecimiento, por ejemplo, bFGF, VEGF, EGF, HB-EGF, PDGF y TGF-β; contra citocinas, por ejemplo, IL-10; contra proteínas del ciclo celular, por ejemplo, ciclina-E; contra proteínas tumorales, por ejemplo, MAT-8; y contra inhibidores de genes supresores de tumores, por ejemplo, MDM-2. También se usan secuencias de ARN antisentido o ARNip dirigidas contra componentes de la formación del husillo, tales como eg5 y PLK1, o contra dianas para suprimir metástasis, tales como CXCR4. También se usan secuencias de ARN antisentido o ARNip dirigidas contra factores que suprimen la apoptosis, tales como survivina, stat3 y hdm2, o que suprimen la expresión de genes de resistencia a múltiples fármacos, tales como MDR1 (P-glucoproteína).

35 El ORN también pueden imitar microARN (miRNA) que son moléculas de ARN monocatenario de aproximadamente 21-23 nucleótidos de longitud que regulan la expresión génica. Los miARN están codificados por genes que se transcriben de ADN, pero no se traducen en proteína (ARN no codificante); en su lugar, se procesan de transcritos primarios conocidos como pri-miARN a estructuras de tallo-lazo llamadas pre-miARN y finalmente a miARN funcional. Moléculas de miARN maduras son parcialmente complementarias a una o más moléculas de ARN mensajero (ARNm), y su función principal es regular por disminución la expresión génica. Parece que muchas secuencias de miARN descubiertas en el genoma humano contribuyen al desarrollo de cáncer. Algunos miARN están significativamente desregulados en cáncer, por ejemplo, el miARN de let-7 es un supresor tumoral que se subexpresa en ciertos tumores. La sustitución de let-7 natural por ORN que imitan la secuencia de let-7 y también tienen un 5'-trifosfato o análogo de 5'-trifosfato puede estimular la respuesta inmunitaria, además de suprimir el crecimiento tumoral. Además, el miARN que se expresa en exceso (por ejemplo, receptor de TGF-β2, RB1 y PLAG1) que conduce al crecimiento tumoral puede regularse por disminución usando enfoques de ARN antisentido y ARNip como se han descrito antes. Recientemente se ha informado de un distintivo de expresión de miARN de tumores sólidos humanos que definen dianas de genes de cáncer. Volinia S y col. (2006) Proc Natl Acad Sci USA 103:2257-61.

50 El ORN de la invención puede combinarse con otros agentes terapéuticos. El ORN de la invención y otro agente terapéutico pueden administrarse simultáneamente o secuencialmente. Cuando los otros agentes terapéuticos se administran simultáneamente, pueden administrarse en las mismas formulaciones o separadas, pero se administran al mismo tiempo. Los otros agentes terapéuticos se administran secuencialmente entre sí y con el ORN de la invención, cuando la administración de los otros agentes terapéuticos y el ORN de la invención está temporalmente separada. La separación en el tiempo entre la administración de estos compuestos pueden ser una cuestión de minutos o puede ser más larga. Otros agentes terapéuticos incluyen, pero no se limitan a, agentes antimicrobianos, agentes antineoplásicos, agentes antialérgicos y agentes antiasmáticos.

55 El ORN de la invención puede administrarse a un sujeto con un agente antimicrobiano. Un agente antimicrobiano, como se usa en el presente documento, se refiere a un compuesto que se produce naturalmente o sintético que puede destruir o inhibir microorganismos infecciosos o agentes infecciosos. El tipo de agente antimicrobiano útil según la invención dependerá del tipo de microorganismo o agente infeccioso con el que el sujeto se infecta o en riesgo de infectarse. Agentes antimicrobianos incluyen, pero no se limitan a, agentes antibacterianos, agentes antivirales, agentes antifúngicos y agentes antiparasitarios. Términos tales como "agente antiinfeccioso", "agente

60

antibacteriano”, “agente antiviral”, “agente antifúngico”, “agente antiparasítico” y “parasiticida” tienen significados bien establecidos para aquellos expertos habituales en la materia y se definen en textos médicos estándar.

5 Los agentes antibacterianos destruyen o inhiben bacterias e incluyen antibióticos, además de otros compuestos sintéticos o naturales que tienen funciones similares. Los antibióticos son moléculas de bajo peso molecular que se producen como metabolitos secundarios por células, tales como microorganismos. En general, los antibióticos interfieren con una o más funciones bacterianas o estructuras que son específicas para el microorganismo y que no están presentes en células huésped. Los agentes antivirales pueden aislarse de fuentes naturales o sintetizarse y son útiles para destruir o inhibir virus. Los agentes antifúngicos se usan para tratar infecciones fúngicas superficiales, además de infecciones fúngicas sistémicas oportunistas y primarias. Los agentes antiparasíticos matan o inhiben parásitos.

10 Los agentes antibacterianos matan o inhiben el crecimiento o la función de bacterias. Una gran clase de agentes antibacterianos es los antibióticos. Antibióticos que son eficaces para destruir o inhibir un amplio intervalo de bacterias se denominan antibióticos de amplio espectro. Otros tipos de antibióticos son predominantemente eficaces contra las bacterias de la clase Gram-positiva o Gram-negativa. Estos tipos de antibióticos se denominan antibióticos de estrecho espectro. Otros antibióticos que son eficaces contra un único organismo o enfermedad y no contra otros tipos de bacterias se denominan antibióticos de espectro limitado. Los agentes antibacterianos se clasifican algunas veces basándose en su modo primario de acción. En general, los agentes antibacterianos son inhibidores de la síntesis de la pared celular, inhibidores de membranas celulares, inhibidores de la síntesis de proteínas, inhibidores de la síntesis de ácidos nucleicos o funcionales, e inhibidores competitivos.

20 Los antibióticos incluyen, sin limitación, penicilinas naturales, penicilinas semi-sintéticas, ácido clavulánico, cefalosporinas, bacitracina, ampicilina, carbenicilina, oxacilina, azlocilina, mezlocilina, piperacilina, metilicina, dicloxacilina, nafcilina, cefalotina, cefapirina, cefalexina, cefamandol, cefaclor, cefazolina, cefuroxima, cefoxitina, cefotaxima, cefsulodina, cefetamet, cefixima, ceftriaxona, cefoperazona, ceftazidina, moxalactam, carbapenémicos, imipenémicos, monobactámicos, euztreonam, vancomicina, polimixina, anfotericina B, nistatina, imidazoles, clotrimazol, miconazol, ketoconazol, itraconazol, fluconazol, rifampinas, etambutol, tetraciclinas, cloranfenicol, macrólidos, aminoglucósidos, estreptomina, kanamicina, tobramicina, amikacina, gentamicina, tetraciclina, minociclina, doxiciclina, clortetraciclina, eritromicina, roxitromicina, claritromicina, oleandomicina, azitromicina, cloranfenicol, quinolonas, co-trimoxazol, norfloxacin, ciprofloxacina, enoxacina, ácido nalidíxico, temafloxacina, sulfonamidas, gantrisin y trimetoprim; acedapsona; acetosulfona sódica; alamecina; alexidina; amdinocilina; amdinocilina pivoxilo; ampicilina; amifloxacina; mesilato de amifloxacina; amikacina; sulfato de amikacina; ácido aminosalicílico; aminosalicilato sódico; amoxicilina; anfomicina; ampicilina; ampicilina sódica; apalcilina sódica; apramicina; aspartocina; sulfato de astromicina; avilamicina; avoparcina; azitromicina; azlocilina; azlocilina sódica; clorhidrato de bacampicilina; bacitracina; metilendisalicilato de bacitracina; bacitracina cinc; bambemicinas; benzoilpas de calcio; beritromicina; sulfato de betamicina; biapenem; biniramicina; clorhidrato de bifenamina; bispiritona magsulfex; butikacina; sulfato de butirosina; sulfato de capreomicina; carbadox; carbenicilina disódica; carbenicilina indanil sódica; carbenicilina fenil sódica; carbenicilina potásica; carumonam sódico; cefaclor; cefadroxilo; cefamandol; nafato de cefamandol; cefamandol sódico; cefapazol; cefatrizina; cefazafur sódico; cefazolina; cefazolina sódica; cefbuperazona; cefdinir; cefepime; clorhidrato de cefepime; cefetecol; cefixima; clorhidrato de cefmenoxima; cefmetazol; cefmetazol sódico; cefonicid monosódico; cefonicid sódico; cefoperazona sódica; ceforanida; cefotaxima sódica; cefotetan; cefotetan disódico; clorhidrato de cefotiam; cefoxitina; cefoxitina sódica; cefpimizol; cefpimizol sódico; cefpiramida; cefpiramida sódica; sulfato de cefpiroma; cefpodoxima proxetilo; cefprozilo; cefroxadina; cefsulodina sódica; ceftazidima; ceftibuteno; ceftizoxima sódica; ceftriaxona sódica; cefuroxima; cefuroxima axetilo; cefuroxima pivoxetilo; cefuroxima sódica; cefacetil sódico; cefalexina; clorhidrato de cefalexina; cefaloxilina; cefaloridina; cefalotina sódica; cefapirina sódica; cefradina; clorhidrato de cetociclina; cetofenicol; cloranfenicol; palmitato de cloranfenicol; complejo de pantotenato de cloranfenicol; succinato de cloranfenicol sódico; fosfanilato de clorhexidina; cloroxilenol; bisulfato de clortetraciclina; clorhidrato de clortetraciclina; cinoxacina; ciprofloxacina; clorhidrato de ciprofloxacina; cirolemicina; claritromicina; clorhidrato de clinafloxacina; clindamicina; clorhidrato de clindamicina; clorhidrato de palmitato de clindamicina; fosfato de clindamicina; clofazimina; cloxacilina benzatina; cloxacilina sódica; cloxiquina; colistimetato sódico; sulfato de colistina; coumermicina; coumermicina sódica; ciclacilina; cicloserina; dalfopristina; dapsona; daptomicina; demeclociclina; clorhidrato de demeclociclina; demeciclina; denofungina; diaveridina; dicloxacilina; dicloxacilina sódica; sulfato de dihidroestreptomina; dipirritona; diritromicina; doxiciclina; doxiciclina cálcica; doxiciclina fosfatex; hclato de doxiciclina; droxacina sódica; enoxacina; epicilina; clorhidrato de epitetraciclina; eritromicina; acistrato de eritromicina; estolato de eritromicina; etilsuccinato de eritromicina; gluceptato de eritromicina; lactobionato de eritromicina; propionato de eritromicina; estearato de eritromicina; clorhidrato de etambutol; etionamida; fleroxacin; floxacilina; fludalanina; flumequina; fosfomicina; fosfomicina trometamina; fumoxicilina; cloruro de furazolio; tartrato de furazolio; fusidato sódico; ácido fusídico; sulfato de gentamicina; gloximonom; gramicidina; haloprogina; hetacilina; hetacilina potásica; hexedina; ibafloxacina; imipenem; isoconazol; isepamicina; isoniazida; josamicina; sulfato de kanamicina; kitasamicina; levofuraltadona; levopropilicilina potásica; lexitromicina; lincomicina; clorhidrato de lincomicina; lomefloxacina; clorhidrato de lomefloxacina; mesilato de lomefloxacina; loracarbef; mafenida; meclociclina; sulfosalicilato de meclociclina; fosfato potásico de megalomicina; mequidox; meropenem; metaciclina; clorhidrato de metaciclina; metenamina; hipurato de metenamina; mandelato de metenamina; metilicina sódica; metioprim; clorhidrato de metronidazol; fosfato de metronidazol; mezlocilina; mezlocilina sódica; minociclina;

clorhidrato de minociclina; clorhidrato de mirincamicina; monensina; monensina sódica; nafcilina sódica; nalidixato sódico; ácido nalidíxico; natamicina; nebramicina; palmitato de neomicina; sulfato de neomicina; undecilenato de neomicina; sulfato de netilmicina; neutramicina; nifuradeno; nifuraldezona; nifuratel; nifuratrona; nifurdazilo; nifurimida; nifurpirinol; nifurquinazol; nifurtiazol; nitroclina; nitrofurantoína; nitromida; norfloxacin; novobiocina sódica; ofloxacin; ormetoprim; oxacilina sódica; oximonam; oximonam sódico; ácido oxolírico; oxitetraciclina; oxitetraciclina cálcica; clorhidrato de oxitetraciclina; paldimicina; paraclorofenol; paulomicina; pefloxacin; mesilato de pefloxacin; penamecilina; penicilina G benzatina; penicilina G potásica; penicilina G procaína; penicilina G sódica; penicilina V; penicilina V benzatina; penicilina V hidrabamina; penicilina V potásica; pentizidona sódica; aminosalicilato de fenilo; piperacilina sódica; pirbenicilina sódica; piridicilina sódica; clorhidrato de pirlimicina; clorhidrato de pivampicilina; pamoato de pivampicilina; probenato de pivampicilina; sulfato de polimixina B; porfíromicina; propikacina; pirazinamida; piritona cinc; acetato de quindecamina; quinupristina; racefenicol; ramoplanina; ranimicina; relomicina; repromicina; rifabutina; rifametano; rifamexilo; rifamida; rifampina; rifapentina; rifaximina; rolitetraciclina; nitrato de rolitetraciclina; rosaramicina; butirato de rosaramicina; propionato de rosaramicina; fosfato sódico de rosaramicina; estearato de rosaramicina; rosoxacina; ftojarsona; roxitromicina; sanciclina; sanfetrinem sódico; sarmoxicilina; sarcicilina; escopafungina; sisomicina; sulfato de sisomicina; esparfloxacin; clorhidrato de espectinomicina; espiramicina; clorhidrato de estalimicina; estefimicina; sulfato de estreptomina; estreptonicozida; sulfabenz; sulfabenzamida; sulfacetamida; sulfacetamida sódica; sulfacitina; sulfadiazina; sulfadiazina sódica; sulfadoxina; sulfaleno; sulfamerazina; sulfameter; sulfametazina; sulfametizol; sulfametoazol; sulfamonometoxina; sulfamoxol; sulfanilato de cinc; sulfantran; sulfasalazina; sulfasomizol; sulfatiazol; sulfazamet; sulfisoxazol; sulfisoxazol acetilo; sulfisoxazol diolamina; sulfomixina; sulopenem; sultamicilina; suncilina sódica; clorhidrato de talampicilina; teicoplanina; clorhidrato de temafloxacin; temocilina; tetraciclina; clorhidrato de tetraciclina; complejo de fosfato de tetraciclina; tetroxoprim; tianfenicol; tifenilina potásica; ticarcilina cresil sodio; ticarcilina disódica; ticarcilina monosódica; ticlatona; cloruro de tiodonio; tobramicina; sulfato de tobramicina; tosufloxacin; trimetoprim; sulfato de trimetoprim; trisulfapirimidinas; troleandomicina; sulfato de trospectomicina; tirotricina; vancomicina; clorhidrato de vancomicina; virginiamicina; y zorbamicina.

Los agentes antivirales son compuestos que previenen la infección de células por virus o replicación del virus dentro de la célula. Hay muchos menos fármacos antivirales que fármacos antibacterianos debido a que el proceso de replicación viral está tan estrechamente relacionado con la replicación de ADN dentro de la célula huésped que los agentes antivirales no específicos serían frecuentemente tóxicos para el huésped. Hay varias etapas dentro del proceso de infección viral que pueden bloquearse o inhibirse por agentes antivirales. Estas etapas incluyen unión del virus a la célula huésped (inmunoglobulina o péptidos de unión), no recubrimiento del virus (por ejemplo, amantadina), síntesis o traducción de ARNm viral (por ejemplo, interferón), replicación de ARN o ADN viral (por ejemplo, análogos de nucleótidos), maduración de nuevas proteínas de virus (por ejemplo, inhibidores de la proteasa) y gemación y liberación del virus.

Los análogos de nucleótidos son compuestos sintéticos que son similares a los nucleótidos, pero que tienen un grupo desoxirribosa o ribosa incompleto o anormal. Una vez los análogos de nucleótidos están en la célula, se fosforilan, produciendo el trifosfato formado que compite con nucleótidos normales para la incorporación en el ADN o ARN viral. Una vez la forma de trifosfato del análogo de nucleótido se incorpora en la cadena de ácido nucleico en crecimiento, se produce asociación irreversible con la polimerasa viral y así la terminación de la cadena. Los análogos de nucleótidos incluyen, pero no se limitan a, aciclovir (usado para el tratamiento de virus del herpes simple y virus de la varicela-zoster), ganciclovir (útil para el tratamiento de citomegalovirus), idoxuridina, ribavirina (útiles para el tratamiento de virus respiratorio sincitial), didesoxiinosina, didesoxicitidina, zidovudina (azidotimidina), imiquimod y resiquimod.

Agentes antivirales útiles en la invención incluyen, pero no se limitan a, inmunoglobulinas, amantadina, interferones, análogos de nucleótidos e inhibidores de la proteasa. Ejemplos específicos de antivirales incluyen, pero no se limitan a, acemanano; aciclovir; aciclovir sódico; adefovir; alovudina; alvircept sudotox; clorhidrato de amantadina; arantina; arildona; mesilato de atevirdina; avridina; cidofovir; cipamfilina; clorhidrato de citarabina; mesilato de delavirdina; desciclovir; didanosina; disoxarilo; edoxudina; envirodeno; enviroxima; famciclovir; clorhidrato de famotina; fiacitabina; fialuridina; fosarilato; foscarnet sódico; fosfonet sódico; ganciclovir; ganciclovir sódico; idoxuridina; ketoxal; lamivudina; lobucavir; clorhidrato de memotina; metisazona; nevirapina; penciclovir; pirodavid; ribavirina; clorhidrato de rimantadina; mesilato de saquinavir; clorhidrato de somantadina; sorivudina; estatolona; estavudina; clorhidrato de tilorona; trifluridina; clorhidrato de valaciclovir; vidarabina; fosfato de vidarabina; fosfato sódico de vidarabina; viroxima; zalcitabina; zidovudina; y zidoviroxima.

Los agentes antifúngicos son útiles para el tratamiento y la prevención de hongos infecciosos. Los agentes antifúngicos se clasifican algunas veces por su mecanismo de acción. Algunos agentes antifúngicos sirven de inhibidores de la pared celular inhibiendo glucosa sintasa. Éstos incluyen, pero no se limitan a, basiungina/ECB. Otros agentes antifúngicos sirven de desestabilizantes de la integridad de la membrana. Éstos incluyen, pero no se limitan a, imidazoles, tales como clotrimazol, sertaconazol, fluconazol, itraconazol, ketoconazol, miconazol y voriconazol, además de FK 463, anfotericina B, BAY 38-9502, MK 991, pradimicina, UK 292, butenafina y terbinafina. Otros agentes antifúngicos funcionan rompiendo quitina (por ejemplo, quitinasa) o inmunosupresión (501 cream).

Ejemplos de agentes antiparasíticos, también denominados parasiticidas, útiles para administración humana incluyen, pero no se limitan a, albendazol, anfotericina B, benznidazol, bitionol, HCl de cloroquina, fosfato de cloroquina, clindamicina, dehidroemetina, dietilcarbamazina, furoato de diloxanida, eflornitina, furazolidona, glucocorticoides, halofantrina, yodoquinol, ivermectina, mebendazol, mefloquina, antimonio de meglumina, melarsoprol, metrifonato, metronidazol, niclosamida, nifurtimox, oxamniquina, paromomicina, isetionato de pentamidina, piperazina, praziquantel, fosfato de primaquina, proguanilo, pamoato de pirantel, pirimetanmina-sulfonamidas, pirimetanmina-sulfadoxina, HCl de quinacrina, sulfato de quinina, gluconato de quinidina, espiromicina, estibogluconato de sodio (gluconato de sodio y antimonio), suramina, tetraciclina, doxiciclina, tiabendazol, tinidazol, trimetoprim-sulfametoxazol, y triparsamida, algunos de los cuales se usan solos o en combinación con otros.

Los compuestos de la invención también pueden administrarse conjuntamente con un agente antineoplásico u otra terapia contra el cáncer. Las terapias contra el cáncer incluyen agentes antineoplásicos o, equivalentemente, medicamentos contra el cáncer, además de radiación y procedimientos quirúrgicos. Como se usa en el presente documento, un "agente antineoplásico" o "medicamento para el cáncer" se refiere a un agente que se administra a un sujeto con el fin de tratar un cáncer. En otros aspectos, un medicamento para el cáncer se administra a un sujeto en riesgo de desarrollar un cáncer con el fin de reducir el riesgo de desarrollar el cáncer. Diversos tipos de medicamentos para el tratamiento de cáncer se describen en el presente documento. Con el fin de esta memoria descriptiva, agentes antineoplásicos o, equivalentemente, medicamentos para el cáncer se clasifican como agentes quimioterapéuticos, agentes inmunoterapéuticos, vacunas para el cáncer, terapia hormonal y modificadores de la respuesta biológica.

El agente quimioterapéutico puede seleccionarse del grupo que consiste en metotrexato, vincristina, adriamicina, cisplatino, cloroetilnitrosoureas que no contienen azúcar, 5-fluorouracilo, mitomicina C, bleomicina, doxorubicina, dacarbazina, taxol, fragilina, Meglamina GLA, azirubicina, carmustina y poliferposan, MMI270, BAY 12-9566, inhibidor de la RAS farnesil transferasa, inhibidor de la farnesil transferasa, MMP, MTA/LY231514, LY264618/lometexol, Glamolec, CI-994, TNP-470, Hycamtin/topotecan, PKC412, Valspodar/PSC833, Novantrone/mitroxantrona, Metaret/suramina, Batimastat, E7070, BCH-4556, CS-682, 9-AC, AG3340, AG3433, Incel/VX-710, VX-853, ZD0101, ISI641, ODN 698, TA 2516/marmistat, BB2516/marmistat, CDP 845, D2163, PD183805, DX8951f, Lemonal DP 2202, FK 317, Picibanil/OK-432, AD 32/valrubicina, Metastron/derivado de estroncio, Temodal/temozolomida, Evacet/doxorubicina liposómica, Yewtaxan/paclitaxel, Taxol/paclitaxel, Xeload/capecitabina, Furtulon/doxifluridina, Cyclopax/paclitaxel oral, Taxoid oral, SPU-077/cisplatino, HMR 1275/flavopiridol, CP-358 (774)/EGFR, CP-609 (754)/inhibidor del oncogén RAS, BMS-182751/platino oral, UFT (Tegafur/uracilo), Ergamisol/levamisol, Eniluracilo/776C85/potenciador de 5FU, Camppto/levamisol, Camptosar/irinotecan, Tumodex/ralitrexed, Leustatin/cladribina, Paxex/paclitaxel, Doxil/doxorubicina liposómica, Caelyx/doxorubicina liposómica, Fludara/fludarabina, Pharmarubicin/epirubicina, DepoCyt, ZD1839, LU 79553/bis-naftalimida, LU 103793/dolastatina, Caelyx/doxorubicina liposómica, Gemzar/gemcitabina, ZD 0473/anormed, YM 116, semillas de yodo, inhibidores de CDK4 y CDK2, inhibidores de PARP, D4809/dexifosamida, Ifes/mesnex/ifosamida, Vumon/tenipósido, Paraplatin/carboplatino, Plantinol/cisplatino, Vepeside/etopósido, ZD 9331, Taxotere/docetaxel, profármaco de guanina arabinósido, análogo de taxano, nitrosoureas, agentes alquilantes tales como melfalan y ciclofosfamida, aminoglutetimida, asparaginasa, busulfano, carboplatino, cloramucilo, HCl de citarabina, dactinomicina, HCl de daunorubicina, fosfato sódico de estramustina, etopósido (VP16-213), flouxuridina, fluorouracilo (5-FU), flutamida, hidroxiaurea (hidroxicarbamida), ifosfamida, interferón alfa-2a, alfa-2b, acetato de leuprolida (análogo del factor liberador de LHRH), lomustina (CCNU), HCl de mecloretamina (mostaza de nitrógeno), mercaptopurina, mesna, mitotano (o.p'-DDD), HCl de mitoxantrona, octreotida, plicamicina, HCl de procarbazona, estreptozocina, citrato de tamoxifeno, tioguanina, tiotepa, sulfato de vinblastina, amsacrina (m-AMSA), azacitidina, eritropoyetina, hexametilmelamina (HMM), interleucina 2, mitoguzona (metil-GAG; metil glioxal bis-guanilhidrazona; MGBG), pentostatina (2'-desoxicoformicina), semustina (metil-CCNU), tenipósido (VM-26) y sulfato de vindesina, pero no se limita a éstos.

El agente inmunoterapéutico puede seleccionarse del grupo que consiste en El agente inmunoterapéutico puede seleccionarse del grupo que consiste en Ributaxin, Rituxan, Herceptin, Quadramet, Panorex, IDEC-Y2B8, BEC2, C225, Oncolym, SMART M195, ATRAGEN, Ovarex, Bexxar, LDP-03, ior t6, MDX-210, MDX-11, MDX-22, OV103, 3622W94, anti-VEGF, Zenapax, MDX-220, MDX-447, MELIMMUNE-2, MELIMMUNE-1, CEACIDE, Pretarget, NovoMAB-G2, TNT, Gliomab-H, GNI-250, EMD-72000, LymphoCide, CMA 676, Monopharm-C, 4B5, ior egf.r3, ior c5, BABS, antiFLK-2, MDX-260, ANA Ab, SMART 1D10 Ab, SMART ABL 364 Ab y ImmuRAIT-CEA, pero no se limita a éstos.

La vacuna contra el cáncer puede seleccionarse del grupo que consiste en EGF, vacunas contra el cáncer antiidióticas, antígeno gp75, vacuna para el melanoma GMK, vacuna de conjugado de gangliósido MGV, Her2/neu, Ovarex, M-Vax, O-Vax, L-Vax, STn-KHL theratope, BLP25 (MUC-1), vacuna idiopática liposómica, Melacine, vacunas de antígeno de péptido, vacunas de toxina/antígeno, vacuna basada en MVA, PACIS, vacuna BCG, TA-HPV, TA-CIN, virus DISC e ImmuCyst/TheraCys, pero no se limita a éstos.

Combinado con las enseñanzas proporcionadas en el presente documento, eligiendo entre los diversos compuestos activos y ponderando factores tales como la potencia, biodisponibilidad relativa, peso corporal del paciente, gravedad de los efectos secundarios adversos y modo preferido de administración, puede planearse una pauta de

- tratamiento profiláctico o terapéutico eficaz que no produzca toxicidad sustancial y sea todavía eficaz para tratar el sujeto particular. La cantidad eficaz para cualquier aplicación particular puede variar dependiendo de factores tales como la enfermedad o afección que está tratándose, el ORN particular que se administra, el tamaño del sujeto, o la gravedad de la enfermedad o afección. Un experto habitual en la materia puede determinar empíricamente la cantidad eficaz de un ORN particular y/u otro agente terapéutico sin necesidad de experimentación excesiva. Se prefiere generalmente usar una dosis máxima, es decir, la mayor dosis segura según algún criterio médico. Pueden contemplarse múltiples dosis por día para lograr niveles sistémicos apropiados de los compuestos. Pueden determinarse niveles sistémicos apropiados, por ejemplo, por medición del nivel pico o en plasma sostenido del paciente del fármaco. "Dosis" y "dosificación" se usan indistintamente en el presente documento.
- Generalmente, dosis orales diarias de compuestos activos serán de aproximadamente 0,01 miligramos/kg por día a 1000 miligramos/kg por día. Se espera que las dosis orales en el intervalo de 0,5 a 50 miligramos/kg, en una o varias administraciones por día, den los resultados deseados. La dosificación puede ajustarse apropiadamente para lograr niveles de fármaco deseados, locales o sistémicos, dependiendo del modo de administración. Por ejemplo, se espera que la administración intravenosa sea de un orden a varios órdenes de magnitud de dosis menores por día. En el supuesto caso de que la respuesta en un sujeto sea insuficiente a tales dosis, pueden emplearse incluso dosis mayores (o dosis mayores eficaces por una vía de administración diferente, más localizada) hasta el punto de que el paciente permita tolerancia. Se contemplan múltiples dosis por día para lograr niveles sistémicos apropiados de compuestos.
- Para cualquier compuesto descrito en el presente documento, la cantidad terapéuticamente eficaz puede determinarse inicialmente a partir de modelos animales. Una dosis terapéuticamente eficaz también puede determinarse a partir de datos humanos para ORN que han sido probados en seres humanos y para compuestos que son conocidos por presentar actividades farmacológicas similares, tales como otros agentes activos relacionados. Pueden requerirse mayores dosis para administración parenteral. La dosis aplicada puede ajustarse basándose en la biodisponibilidad y potencia relativa del compuesto administrado. El ajuste de la dosis para lograr la máxima eficacia basándose en los procedimientos descritos anteriormente y otros procedimientos que son muy conocidos en la técnica está perfectamente dentro de las capacidades del experto en la materia.
- Las formulaciones de la invención se administran en disoluciones farmacéuticamente aceptables, que pueden contener rutinariamente concentraciones farmacéuticamente aceptables de sal, agentes de tamponamiento, conservantes, vehículos compatibles, adyuvantes, y opcionalmente otros componentes terapéuticos.
- Para su uso en terapia, una cantidad eficaz del ORN puede administrarse a un sujeto por cualquier modo que administre el ORN a la superficie deseada. La administración de la composición farmacéutica de la presente invención puede llevarse a cabo mediante cualquier medio conocido para el experto. Vías de administración incluyen, pero no se limitan a, oral, parenteral, intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, subcutánea, intranasal, sublingual, intratraqueal, inhalación, ocular, vaginal y rectal.
- Para administración por vía oral, los compuestos (es decir, ORN de la invención, y otros agentes terapéuticos) pueden formularse fácilmente combinando el (los) compuesto(s) activo(s) con vehículos farmacéuticamente aceptables muy conocidos en la técnica. Tales vehículos permiten formular los compuestos de la invención como comprimidos, píldoras, comprimidos recubiertos de azúcar, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, suspensiones, suspensiones y similares, para ingestión oral por un sujeto que va a tratarse. Preparaciones farmacéuticas para uso oral pueden obtenerse como un excipiente sólido, opcionalmente moliendo una mezcla resultante, y procesando la mezcla de gránulos, después de añadir auxiliares adecuados, si se desea, para obtener comprimidos o núcleos de comprimidos recubiertos de azúcar. Los excipientes adecuados son, en particular, cargas tales como azúcares, que incluyen lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol; preparaciones de celulosa tales como, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y/o polivinilpirrolidona (PVP). Si se desea, pueden añadirse agentes disgregantes, tales como la polivinilpirrolidona reticulada, agar o ácido algínico o una sal del mismo tal como alginato de sodio. Opcionalmente, las formulaciones orales también pueden formularse en solución salina o tampones, por ejemplo, EDTA para neutralizar condiciones ácidas internas o pueden administrarse sin ningún vehículo.
- También se contemplan específicamente formas de dosificación orales del componente o componentes anteriores. El componente o componentes pueden modificarse químicamente de manera que la administración oral del derivado sea eficaz. Generalmente, la modificación química contemplada es la unión de al menos un resto a la propia molécula de componente, en la que dicho resto permite (a) inhibición de la proteólisis; y (b) captación en la corriente sanguínea del estómago o intestino. También se desea aumentar la estabilidad global del componente o componentes y aumentar el tiempo en circulación en el cuerpo. Ejemplos de tales restos incluyen: polietilenglicol, copolímeros de etilenglicol y propilenglicol, carboximetilcelulosa, dextrano, poli(alcohol vinílico), polivinilpirrolidona y poliprolina. Abuchowski y Davis, 1981, "Soluble Polymer-Enzyme Adducts" en: *Enzymes as Drugs*, Hochenberg and Roberts, eds., Wiley-Interscience, New York, NY, pág. 367-383; Newmark, y col., 1982, *J. Appl. Biochem.* 4:185-189. Otros polímeros que podrían usarse son poli-1,3-dioxolana y poli-1,3,6-tioxocano. Para uso farmacéutico se prefieren, como se indica anteriormente, restos de polietilenglicol.

Para el componente (o derivado), la localización de la liberación puede ser el estómago, el intestino delgado (el duodeno, el yeyuno o el íleon), o el intestino grueso. Un experto en la materia tiene disponibles formulaciones que no se disolverán en el estómago, pero liberarán el material en el duodeno o en cualquier parte en el intestino. Preferentemente, la liberación evitará los efectos perjudiciales del entorno del estómago, tanto por la protección del ORN (o derivado) como por la liberación del material biológicamente activo más allá del entorno del estómago, tal como en el intestino.

Para garantizar la resistencia gástrica completa, un recubrimiento impermeable a al menos pH 5,0 es esencial. Ejemplos de componentes inertes más comunes que se usan como recubrimientos entéricos son acetato-trimelitato de celulosa (CAT), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP), HPMCP 50, HPMCP 55, poli(acetato-ftalato de vinilo) (PVAP), Eudragit L30D, Aquateric, acetato-ftalato de celulosa (CAP), Eudragit L, Eudragit S y Shellac. Estos recubrimientos pueden usarse como películas mezcladas.

Un recubrimiento o mezcla de recubrimientos también puede usarse sobre comprimidos, que no están previstos para la protección contra el estómago. Esto puede incluir recubrimientos de azúcar, o recubrimientos que hacen el comprimido más fácil de tragar. Las cápsulas pueden consistir en una vaina dura (tal como gelatina) para la administración del agente terapéutico seco, es decir, polvo; para formas líquidas, puede usarse una vaina de gelatina blanda. El material de la vaina de sellos podría ser almidón espeso u otro papel comestible. Para píldoras, pastillas para chupar, comprimidos moldeados o comprimidos triturados, pueden usarse técnicas de amasado en húmedo.

El agente terapéutico puede incluirse en la formulación como multi-partículas finas en forma de gránulos o pellas de tamaño de partícula de aproximadamente 1 mm. La formulación del material para la administración en cápsula también podría ser como un polvo, tapones ligeramente comprimidos o incluso como comprimidos. El agente terapéutico podría prepararse por compresión.

Pueden incluirse todos de colorantes y aromatizantes. Por ejemplo, el ORN (o derivado) puede formularse (tal como por encapsulación en liposomas o microesferas) y a continuación contenerse adicionalmente dentro de un producto comestible, tal como una bebida refrigerada que contiene colorantes y aromatizantes.

Puede diluirse o aumentar el volumen del agente terapéutico con un material inerte. Estos diluyentes podrían incluir hidratos de carbono, especialmente manitol, α -lactosa, lactosa anhidra, celulosa, sacarosa, dextranos modificados y almidón. También pueden usarse ciertas sales inorgánicas como cargas que incluyen trifosfato de calcio, carbonato de magnesio y cloruro sódico. Algunos diluyentes comercialmente disponibles son Fast-Flo, Emdex, STA-Rx 1500, Emcompress y Avicell.

Pueden incluirse disgregantes en la formulación del agente terapéutico en una forma de dosificación sólida. Materiales usados como disgregantes incluyen, pero no se limitan a, almidón, que incluye el disgregante comercial basado en almidón, Explotab. Glicolato sódico de almidón, Amberlite, carboximetilcelulosa de sodio, ultramilopectina, alginato de sodio, gelatina, cáscara de naranja, carboximetilcelulosa ácida, esponja natural y bentonita pueden todos usarse. Otra forma de los disgregantes son las resinas de intercambio catiónico insolubles. Pueden usarse gomas en polvo como disgregantes y como aglutinantes y éstas pueden incluir gomas en polvo tales como agar, Karaya o tragacanto. También son útiles como disgregantes el ácido algínico y su sal de sodio.

Pueden usarse aglutinantes para mantener el agente terapéutico junto para formar un comprimido duro e incluyen materiales de productos naturales tales como goma arábiga, tragacanto, almidón y gelatina. Otros incluyen celulosa (MC), etilcelulosa (EC) y carboximetilcelulosa (CMC). Polivinilpirrolidona (PVP) y hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) podrían ambos usarse en disoluciones alcohólicas para granular el terapéutico.

Un agente antifriccional puede incluirse en la formulación del agente terapéutico para prevenir la adhesión durante el procedimiento de formulación. Pueden usarse lubricantes como capa entre el agente terapéutico y la pared del molde, y éstos puede incluir, pero no se limitan a, ácido esteárico que incluye sus sales de magnesio y de calcio, politetrafluoroetileno (PTFE), parafina líquida, aceites vegetales y ceras. También pueden usarse lubricantes solubles tales como laurilsulfato de sodio, laurilsulfato de magnesio, polietilenglicol de diversos pesos moleculares, Carbowax 4000 y 6000.

Podrían añadirse deslizantes que podrían mejorar las propiedades de flujo del fármaco durante la formulación y para ayudar en la reorganización durante la compresión. Los deslizantes pueden incluir almidón, talco, sílice pirogénica y silicoaluminato hidratado.

Para ayudar en la disolución del agente terapéutico en el entorno acuoso podría añadirse un tensioactivo como agente humectante. Los tensioactivos pueden incluir detergentes aniónicos tales como laurilsulfato de sodio, dioctilsulfosuccinato de sodio y dioctilsulfonato de sodio. Podrían usarse detergentes catiónicos y podrían incluir cloruro de benzalconio o cloruro de benzetonio. La lista de posibles detergentes no iónicos que podrían incluirse en la formulación como tensioactivos son lauromacrogol 400, poli(estearato de oxilo) 40, polioxietileno-aceite de ricino hidrogenado 10, 50 y 60, monoestearato de glicerol, polisorbato 40, 60, 65 y 80, éster de ácidos grasos de sacarosa, metilcelulosa y carboximetilcelulosa. Estos tensioactivos podrían estar presentes en la formulación del ORN o derivado tanto solos como en una mezcla en diferentes relaciones.

Preparaciones farmacéuticas que pueden usarse por vía oral incluyen cápsulas duras hechas de gelatina, además de cápsulas selladas blandas hechas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas duras pueden contener los principios activos en mezcla con carga tal como lactosa, aglutinantes tales como almidones y/o lubricantes tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizadores. En cápsulas blandas, los compuestos activos pueden disolverse o suspenderse en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida o polietilenglicoles líquidos. Además, pueden añadirse estabilizadores. También pueden usarse microesferas formuladas para administración por vía oral. Tales microesferas se han definido bien en la materia. Todas las formulaciones para administración por vía oral deben estar en dosificaciones adecuadas para tal administración.

Para administración por vía oral, las composiciones pueden tomar la forma de comprimidos o pastillas para chupar formuladas de manera convencional.

Para administración por inhalación, los compuestos para su uso según la presente invención pueden administrarse convenientemente en forma de una presentación de espray en aerosol de envases presurizados o un nebulizador, con el uso de un propulsor apropiado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación puede determinarse proporcionando una válvula para administrar una cantidad dosificada. Pueden formularse cápsulas y cartuchos de, por ejemplo, gelatina para su uso en un inhalador o insuflador que contienen una mezcla en polvo del compuesto y una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

También se contempla en el presente documento la administración pulmonar del ORN (o derivados del mismo). El ORN (o derivado) se administra a los pulmones de un mamífero mientras que se inhala y atraviesa el revestimiento epitelial del pulmón a la corriente sanguínea. Otros informes de moléculas inhaladas incluyen Adjei y col., 1990, *Pharmaceutical Research*, 7:565-569; Adjei y col., 1990, *International Journal of Pharmaceutics*, 63:135-144 (acetato de leuprolida); Braquet y col., 1989, *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 13(suppl. 5):143-146 (endotelina-1); Hubbard y col., 1989, *Annals of Internal Medicine* 3:206-212 (α 1-antitripsina); Smith y col., 1989, *J. Clin. Invest.* 84:1145-1146 (a-1-proteinasa); Oswein y col., 1990, "Aerosolización of Proteins", *Proceedings of Symposium on Respiratory Drug Delivery II*, Keystone, Colorado, March, (hormona de crecimiento humana recombinante); Debs y col., 1988, *J. Immunol.* 140:3482-3488 (interferón-g y factor de necrosis tumoral alfa) y Platz y col., patente de EE.UU. nº 5.284.656 (factor estimulante de colonias de granulocitos). Un procedimiento y composición para la administración pulmonar de fármacos para el efecto sistémico se describe en la patente de EE.UU. nº 5.451.569, concedida el 19 de septiembre de 1995 a Wong y col.

Para su uso en la práctica de la presente invención se contempla un amplio intervalo de dispositivos mecánicos diseñados para la administración pulmonar de productos terapéuticos, que incluyen, pero no se limitan a, nebulizadores, inhaladores de dosis medidas e inhaladores de polvo, todos los cuales son conocidos para aquellos expertos en la materia.

Algunos ejemplos específicos de dispositivos comercialmente disponibles adecuados para la práctica de la presente invención son el nebulizador Ultravent, fabricado por Mallinckrodt, Inc., St. Louis, Missouri; el nebulizador Acom II, fabricado por Marquest Medical Products, Englewood, Colorado; el inhalador de dosis medida Ventolin, fabricado por Glaxo Inc., Research Triangle Park, North Carolina; y el inhalador de polvo Spinhaler, fabricado por Fisons Corp., Bedford, Massachusetts.

Todos aquellos dispositivos requieren el uso de formulaciones adecuadas para la dispensación de ORN (o derivado). Normalmente, cada formulación es específica para el tipo de dispositivo empleado y puede implicar el uso de un material propulsor apropiado, además de los diluyentes, adyuvantes y/o vehículos usuales útiles en terapia. Por tanto, se contempla el uso de liposomas, microcápsulas o microesferas, complejos de inclusión u otros tipos de vehículos. También puede prepararse ORN químicamente modificado en diferentes formulaciones dependiendo del tipo de modificación química o el tipo de dispositivo empleado.

Formulaciones adecuadas para su uso con un nebulizador, tanto de chorro como ultrasónico, normalmente comprenderán ORN (o derivado) disuelto en agua a una concentración de aproximadamente 0,1 a 25 mg de ORN biológicamente activo por ml de disolución. La formulación también puede incluir un tampón y un azúcar simple (por ejemplo, para la estabilización del ORN y la regulación de la presión osmótica). La formulación del nebulizador también puede contener un tensioactivo, para reducir o prevenir la agregación inducida por la superficie del ORN producida por la atomización de la disolución en forma del aerosol.

Las formulaciones para su uso con un dispositivo inhalador de dosis medida generalmente comprenderán un polvo finamente dividido que contiene el ORN (o derivado) suspenso en un propulsor con la ayuda de un tensioactivo. El propulsor puede ser cualquier material convencional empleado para este fin, tal como un clorofluorocarbono, un hidroc fluorocarbono, un hidrofluorocarbono o un hidrocarburo, que incluye triclorofluorometano, diclorodifluorometano, diclorotetrafluoroetano y 1,1,1,2-tetrafluoroetano, o combinaciones de los mismos. Tensioactivos adecuados incluyen trioleato de sorbitano y lecitina de soja. También puede ser útil ácido oleico como tensioactivo.

- Las formulaciones para su dispensación con un dispositivo inhalador de polvo comprenderán un polvo seco finamente dividido que contiene ORN (o derivado) y también pueden incluir un agente de carga, tal como lactosa, sorbitol, sacarosa o manitol en cantidades que facilitan la dispersión del polvo del dispositivo, por ejemplo, 50 al 90 % en peso de formulación. El ORN (o derivado) debe prepararse lo más ventajosamente en forma particulada con un tamaño de partícula promedio inferior a 10 μm (o micrómetros), lo más preferentemente 0,5 a 5 μm , para la administración más eficaz al pulmón distal.
- También se contempla la administración nasal de una composición farmacéutica de la presente invención. La administración nasal permite el paso de una composición farmacéutica de la presente invención a la corriente sanguínea directamente después de la administración del producto terapéutico a la nariz, sin la necesidad de deposición del producto en el pulmón. Formulaciones para administración nasal incluyen aquellas con dextrano o ciclodextrano.
- Para administración nasal, un dispositivo útil es un pequeño frasco rígido al que está unido un pulverizador de dosis medida. En una realización, la dosis medida se administra entrando la composición farmacéutica de la disolución de la presente invención en una cámara de volumen definido, cámara que tiene una abertura dimensionada para aerosolizar una formulación en aerosol formando un espray cuando se comprime un líquido en la cámara. La cámara se comprime administrando la composición farmacéutica de la presente invención. En una realización específica, la cámara es una disposición de pistón. Tales dispositivos están comercialmente disponibles.
- Alternativamente, se usa un frasco de apretar de plástico con una abertura u orificio dimensionado para aerosolizar una formulación en aerosol que forma un espray cuando se aprieta. La abertura se encuentra normalmente en la parte superior de la botella, y la parte superior está generalmente estrechada para ajustarse parcialmente en las vías nasales para la eficaz administración de la formulación en aerosol. Preferentemente, el inhalador nasal proporcionará una cantidad dosificada de la formulación en aerosol, para administración de una dosis medida del fármaco.
- Los compuestos, si se desea administrarlos sistémicamente, pueden formularse para administración parenteral mediante inyección, por ejemplo, mediante inyección en bolo o infusión continua. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en ampollas o en recipientes de múltiples dosis, con un conservante añadido. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, disoluciones o emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizadores y/o dispersantes.
- Formulaciones farmacéuticas para administración parenteral incluyen disoluciones acuosas de los compuestos activos en forma soluble en agua. Adicionalmente, pueden prepararse suspensiones de los compuestos activos como suspensiones en inyección apropiadamente aceitosas. Disolventes o vehículos lipófilos adecuados incluyen aceites grasos tales como aceite de sésamo, o ésteres de ácidos grasos sintéticos, tales como oleato de etilo o triglicéridos, o liposomas. Las suspensiones para inyección acuosa pueden contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión, tales como carboximetilcelulosa de sodio, sorbitol o dextrano. Opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizadores o agentes adecuados que aumentan la solubilidad de los compuestos para permitir la preparación de disoluciones altamente concentradas.
- Alternativamente, los compuestos activos pueden estar en forma de polvo para constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua libre de pirógenos estéril, antes de uso.
- Los compuestos también pueden formularse en composiciones rectales o vaginales tales como supositorios o enemas de retención, por ejemplo, que contienen bases de supositorio convencionales tales como manteca de cacao u otros glicéridos.
- Además de las formulaciones descritas previamente, los compuestos también pueden formularse como una preparación de liberación prolongada. Tales formulaciones de acción prolongada pueden formularse con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados moderadamente solubles, por ejemplo, como una sal moderadamente soluble.
- Las composiciones farmacéuticas también pueden comprender vehículos o excipientes en fase sólida o gel adecuados. Ejemplos de tales vehículos o excipientes incluyen, pero no se limitan a, carbonato cálcico, fosfato de calcio, diversos azúcares, almidones, derivados de celulosa, gelatina, y polímeros tales como polietilenglicoles.
- Formas de preparación farmacéutica líquidas o sólidas adecuadas son, por ejemplo, disoluciones acuosas o salinas para inhalación, microencapsuladas, encocleadas, recubiertas sobre partículas de oro microscópicas, contenidas en liposomas, nebulizadas, aerosoles, pellas para implantación en la piel, o secadas sobre un objeto afilado para ser aplicadas por rascado en la piel. Las composiciones farmacéuticas también incluyen gránulos, polvos, comprimidos, comprimidos recubiertos, (micro)cápsulas, supositorios, jarabes, emulsiones, suspensiones, cremas, gotas o preparaciones con liberación prolongada de compuestos activos, en cuya preparación los excipientes y aditivos y/o auxiliares tales como disgregantes, aglutinantes, agentes de recubrimiento, agentes de hinchamiento, lubricantes, aromatizantes, edulcorantes o solubilizantes se usan normalmente como se ha descrito anteriormente. Las composiciones farmacéuticas son adecuadas para su uso en una variedad de sistemas de administración de

fármacos. Para una breve revisión de los procedimientos para la administración de fármacos, véase Langer, Science 249:1527-1533, 1990, que se incorpora en el presente documento por referencia.

El ORN y opcionalmente otros terapéuticos pueden administrarse en sí mismos (puros) o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Cuando se usan en medicina, las sales deben ser farmacéuticamente aceptables, pero pueden usarse convenientemente sales no farmacéuticamente aceptables para preparar sales farmacéuticamente aceptables de las mismas. Sales farmacéuticamente aceptables incluyen, sin limitación, aquellas sales preparadas a partir de sales de metal alcalino o alcalinotérreas, tales como sales de sodio, potasio o calcio, y, de particular interés a propósito del ORN de la invención, aquellas sales preparadas a partir de las siguientes bases: amoniaco, piridina, piperidina, trimetilamina, trietilamina, tributilamina, picolina, dicitlohexilamina, dietanolamina, tris(hidroxitmetilamino)metano, feniletibencilamina, espermina, espermidina, lisina y arginina.

Agentes de tamponamiento adecuados incluyen: ácido acético y una sal (1-2 % en peso/volumen); ácido cítrico y una sal (1-3 % en peso/volumen); ácido bórico y una sal (0,5-2,5 % en peso/volumen); y ácido fosfórico y una sal (0,8-2 % en peso/volumen). Conservantes adecuados incluyen cloruro de benzalconio (0,003-0,03 % en peso/volumen); clorobutanol (0,3-0,9 % en peso/volumen); parabenos (0,01-0,25 % en peso/volumen) y timerosal (0,004-0,02 % en peso/volumen).

Las composiciones farmacéuticas de la invención contienen una cantidad eficaz de un ORN y opcionalmente agentes terapéuticos incluidos en un vehículo farmacéuticamente aceptable. El término vehículo farmacéuticamente aceptable significa una o más cargas sólidas o líquidas compatibles, diluyentes o sustancias de encapsulamiento que son adecuados para administración a un ser humano u otro animal vertebrado. El término vehículo indica un componente orgánico o inorgánico, natural o sintético, con el que el principio activo se combina para facilitar la aplicación. Los componentes de las composiciones farmacéuticas también pueden combinarse con los compuestos de la presente invención, y entre sí, de un modo tal que no haya interacción que altere sustancialmente la eficiencia farmacéutica deseada.

El (Los) agente(s) terapéutico(s), que incluye(n) específicamente, pero no se limitan a, el ORN, pueden proporcionarse en partículas. Partículas, como se usa en el presente documento, significa nano o micropartículas (o en algunos casos mayores) que pueden consistir en todo o en parte del ORN o el otro (los otros) agente(s) terapéutico(s) como se describe(n) en el presente documento. Las partículas pueden contener el (los) agente(s) terapéutico(s) en un núcleo rodeado por un recubrimiento, que incluye, pero no se limita a, un recubrimiento entérico. El (Los) agente(s) terapéutico(s) también puede(n) dispersarse en todas las partículas. El (Los) agente(s) terapéutico(s) también puede(n) adsorberse en las partículas. Las partículas pueden ser de cualquier orden de cinética de liberación, que incluye liberación de orden cero, liberación de primer orden, liberación de segundo orden, liberación retardada, liberación sostenida, liberación inmediata, y cualquier combinación de los mismos, etc. La partícula puede incluir, además del (de los) agente(s) terapéutico(s), cualquiera de aquellos materiales rutinariamente usados en la farmacia y medicina, que incluyen, pero no se limitan a, material erosionable, no erosionable, biodegradable o no biodegradable o combinaciones de los mismos. Las partículas pueden ser microcápsulas que contienen el ORN en una disolución o en un estado semi-sólido. Las partículas pueden ser de prácticamente cualquier forma.

Pueden usarse materiales poliméricos tanto no biodegradables como biodegradables en la fabricación de partículas para administrar el (los) agente(s) terapéutico(s). Tales polímeros pueden ser polímeros naturales o sintéticos. El polímero se selecciona basándose en el periodo de tiempo durante el cual se desea la liberación. Polímeros bioadhesivos de interés particular incluyen hidrogeles bioerosionables descritos por H.S. Sawhney, C.P. Pathak y J.A. Hubell en *Macromolecules*, (1993) 26:581-587, cuyas enseñanzas se incorporan en el presente documento. Estos incluyen poli(ácidos hialurónicos), caseína, gelatina, glutina, polianhídridos, ácido poliacrílico, alginato, quitosano, poli(metacrilatos de metilo), poli(metacrilatos de etilo), poli(metacrilato de butilo), poli(metacrilato de isobutilo), poli(metacrilato de hexilo), poli(metacrilato de isodecilo), poli(metacrilato de laurilo), poli(metacrilato de fenilo), poli(acrilato de metilo), poli(acrilato de isopropilo), poli(acrilato de isobutilo) y poli(acrilato de octadecilo).

El (Los) agente(s) terapéutico(s) puede(n) estar contenido(s) en sistemas de liberación controlada. El término "liberación controlada" pretende referirse a cualquier formulación que contenga fármacos en la que están controlados el modo y perfil de liberación del fármaco de la formulación. Esto se refiere a formulaciones de liberación inmediata, además de no inmediata, incluyendo formulaciones de liberación no inmediata, pero no se limitan a, formulaciones de liberación sostenida y liberación retardada. El término "liberación sostenida" (también denominado "liberación prolongada") se usa en su sentido convencional para referirse a una formulación de fármaco que proporciona liberación gradual de un fármaco durante un periodo de tiempo prolongado, y que preferentemente, aunque no necesariamente, produce niveles en sangre sustancialmente constantes de un fármaco durante un periodo de tiempo prolongado. El término "liberación retardada" se usa en su sentido convencional para referirse a una formulación de fármaco en la que hay un retraso de tiempo entre la administración de la formulación y la liberación del fármaco de la misma. "Liberación retardada" puede o puede no implicar liberación gradual del fármaco durante un periodo de tiempo prolongado, y así puede o puede no ser "de liberación sostenida".

El uso de un implante de liberación sostenida a largo plazo puede ser particularmente adecuado para el tratamiento de afecciones crónicas. Liberación a "largo plazo", como se usa en el presente documento, significa que el implante

se construye y está dispuesto para administrar niveles terapéuticos del principio activo durante al menos 7 días, y preferentemente 30-60 días. Los implantes de liberación sostenida a largo plazo son muy conocidos para aquellos expertos habituales en la materia e incluyen algunos de los sistemas de liberación descritos anteriormente.

5 La presente invención se ilustra adicionalmente por los siguientes ejemplos, que de ninguna forma deben interpretarse como adicionalmente limitantes. Los contenidos enteros de todas las referencias (incluyendo referencias bibliográficas, patentes concedidas, solicitudes de patente publicadas y co-solicitudes de patente pendientes) citadas en toda la presente solicitud se incorporan expresamente en el presente documento por referencia.

Ejemplos

10 Ejemplo 1 Síntesis en fase sólida

Se sintetizaron oligonucleótidos en un sintetizador de ADN/ARN ÄKTA Oligopilot 10 (GE-Healthcare) a una escala de 10 μ moles usando química convencional de β -cianoetilfosforamidito. Se compraron soportes de cebador PS200 de GE-Healthcare (carga: 40 μ mol/g). Se usaron β -cianoetilfosforamiditos protegidos con 5'-DMT (Sigma-Aldrich) para la síntesis de oligo-2'-desoxinucleótidos y se usaron bloques de construcción de 5'-DMT-2'-TBDMS (Sigma-Aldrich) para la síntesis de oligorribonucleótidos. Después del alargamiento de la cadena del oligonucleótido a la longitud deseada, el grupo DMT (4,4'-dimetoxitritilo) en el extremo 5' del oligonucleótido de longitud completa se eliminó mediante tratamiento con una disolución de DCA (ácido dicloroacético) en tolueno (3 %), y a continuación la columna se lavó con acetonitrilo y finalmente se secó con flujo de argón durante 5 min.

Ejemplo 2 5'-Trifosfatos

20 Se cargó una alícuota del soporte de cebador (25 mg, 1 μ mol), a la que se unió el oligonucleótido protegido, en una columna de síntesis pequeña (0,25 ml, GE-Healthcare). La columna se lavó con diclorometano (10 ml) y a continuación se empujó escalonadamente una disolución recientemente preparada que contenía 2-cloro-4H-1,3,2-benzodioxo-fosforin-4-ona (1 M) y diisopropiltilamina (1,5 M) en diclorometano en un periodo de tiempo de 30 min sobre la columna. La columna se lavó con diclorometano (10 ml) y acetonitrilo (10 ml), seguido de 4 ml de una disolución de pirofosfato de tri-n-butilamonio 0,5 M, o alternativamente pirofosfato de tetra-n-butilamonio 0,5 M, en acetonitrilo-piridina (1:1) dentro de 20 min. A continuación, la columna se lavó con acetonitrilo (20 ml) y se empujó disolución de oxidante (10 ml, Biosolve) a través de la columna durante 10 min. La columna se lavó finalmente con acetonitrilo (20 ml) y diclorometano (20 ml).

Ejemplo 3 Desprotección y purificación

30 **3.1 Oligo-2'-desoxinucleótido-5'-trifosfatos:** Se desprotegió el ODN de fosfodiéster modificado con 5'-trifosfato 24218 (Tabla 2) y se escindió del soporte sólido mediante tratamiento con amoniaco acuoso concentrado (40 °C, 4 h). La purificación se logró sobre una columna de intercambio aniónico SOURCE 15Q (VC: 6 ml, GE Healthcare) con el siguiente sistema de gradiente: tampón A: hidróxido sódico 10 mM, pH 12; tampón B: cloruro sódico 2,5 M, hidróxido sódico 10 mM, pH 12. El sistema de cromatografía fue ÄKTA Purifier 10 con un colector de fracciones Frac950 (GE Healthcare). Las fracciones que contenían el producto se desalaron sobre una columna Biogel P4 y se liofilizaron.

35 **3.2 Oligorribonucleótido-5'-trifosfatos:** Se desprotegeron los ODN de fosfodiéster modificados con análogos de 5'-trifosfato CPG-24299 y 24300 (Tabla 2) y se escindieron del soporte sólido mediante tratamiento con amoniaco acuoso/etanol (3:1, 40 °C, 4 h). Entonces, el grupo 2'-TBDMS se desprotegió mediante tratamiento con una mezcla de DMSO (75 μ l), NMP (75 μ l), trietilamina (75 μ l) y trifluorhidrato de trietilamina (100 μ l, Sigma-Aldrich) durante 2 h a 65 °C. Después de la precipitación con butanol, el oligorribonucleótido 5'-trifosfato se purificó sobre una columna de intercambio aniónico SOURCE 15Q (VC: 6 ml, GE Healthcare) con el siguiente sistema de gradiente: Tampón A: acetato sódico 25 mM, pH 7,5; tampón B: cloruro sódico 2,0 M, acetato sódico 25 mM, pH 7,5. Las fracciones que contenían el producto se desalaron sobre una columna Biogel P4 y se liofilizaron.

Tabla 2. Secuencias y caracterización de oligonucleótidos

ID	Secuencia [5'-3']	M.W. ^a [Da]	M.W. ^b [Da]
CPG-24218	(---)T-T-T-T-T-T-T-T-T-T (SEC ID N°: 2)	3220,0	3220,3
CPG-24299	(---)rU-rU-rU-rU-rU-rU-rU-rU-rU (SEC ID N°: 478)	3239,7	3239,0
CPG-24300	(-CH ₂ --)rU-rU-rU-rU-rU-rU-rU-rU-rU (SEC ID N°: 508)	3237,7	3239,9

^a Calculado para ácido libre; ^b Determinado por CL-EM (ESI-TOF)

Ejemplo 4 Analítica

Los oligonucleótidos se analizaron en un sistema de HPLC Agilent 1100 con los siguientes módulos: desgasificador de micro-vacío (G1379A), bomba binaria (G1312A), muestreador de placas de pocillos (G1367A), horno de la columna (G1316A) y detector de múltiples longitudes de onda (G1365B) que se acopló a un espectrómetro de masas con trampa iónica Bruker Esquire 3000+ (modo negativo): Columna: Waters X-Bridge C18 2,5 μm 2,1 x 50 mm; temperatura de la columna 60 °C; detección UV a 260 nm; flujo: 0,2 ml/min; disolvente A: hexafluoroisopropanol 385 mM (HFIP) + trietilamina 14,4 mM (TEA); disolvente B: metanol; volumen de inyección: 10 μl ; gradiente: 0 min: 5 % de B, 15 min: 17,5 % de B, 50 min 24 % de B, 65 min: 45 % de B. Los resultados se incluyen en la Tabla 2.

Ejemplo 5 Sensibilidad de TLR7 y TLR8 a ORN

10 Se transfectaron transitoriamente células HEK293 por electroporación con vectores que expresaban TLR7 humano o murino, TLR8 humano, y una construcción indicadora de luciferasa 6xNF- κ B, como se describe previamente. Jurk M y col. (2002) Nat. Immunol. 3:499. Se incuban células durante 16 h a 37 °C en una estufa de incubación humidificada con diversas concentraciones de ORN añadidas. Se lisan las células y se determina la cantidad de luciferasa con BriteLite en un luminómetro (ambos de PerkinElmer).

15 Basándose en este ensayo, se encuentra que el ORN de la invención tiene una CE_{50} de <100 μM para TLR7 humano. Así, se determina que el ORN de la invención es un potente agonista de TLR7 humano.

También basándose en este ensayo, se encuentra que el ORN de la invención tiene una CE_{50} de <100 μM para TLR8 humano. Así, se determina que el ORN de la invención es un potente agonista de TLR8 humano.

Ejemplo 6 Sensibilidad de CMSP a ORN

20 Las células mononucleares de sangre periférica (CMSP) humanas incluyen células inmunitarias que expresan naturalmente RIG-I, TLR7 y TLR8. Se aíslan CMSP humanas de sangre completa. Opcionalmente, se aíslan pDC y monocitos con el kit de aislamiento de monocitos BDCA-4 pDC o CD14 (Miltenyi Biotec), y se aíslan mDC con el kit de aislamiento de mDC BDCA-1 (CD1c) después de agotar los linfocitos B CD19+ (Miltenyi Biotec). La pureza se confirma por tinción con anticuerpo monoclonal (mAb) para CD11c (Diacclone), CD14, HLA-DR y CD123 (todos de BD Biosciences) y normalmente es >80 %. La pureza de fracciones de mDC se confirma por tinción con mAb para CD14, CD19 y estreptavidina. Se incuban células durante 16 h a 37 °C en una estufa de incubación humidificada con diversas concentraciones de ORN de la invención añadidas. Se recogen sobrenadantes de cultivo y se ensayan por ELISA adecuado para diversas citocinas específicas que incluyen IFN- α y IL-12.

Los resultados muestran que las CMSP humanas son sensibles a ORN de la invención.

Ejemplo 7 Uso de ORN para tratar cáncer

La línea tumoral B16 (H-2^b) es un clon transfectado con OVA derivado del melanoma B16 murino. Mayordomo JI y col. (1995) Nat. Med. 1:1297-1302. Se cultivan células tumorales B16 *in vitro* en medio acondicionado en presencia de geneticina (2 mg/ml) e higromicina B (60 $\mu\text{g}/\text{ml}$).

35 La línea de células tumorales CT26 de adenocarcinoma de colon murino (H-2^d) se compra de la Colección Americana de Cultivos Tipo (Rockville, Maryland, EE.UU.) y se mantiene *in vitro* en medio acondicionado.

Se obtienen ratones C57BU6 (H-2^b) y BALB/c (H-2^d) macho de seis a diez semanas de edad de The Jackson Laboratory (Bar Harbor, Maine, EE.UU.).

40 Se resuspenden 5×10^4 células tumorales B16 o 2×10^6 CT26 en 0,1 ml de solución salina tamponada con fosfato (PBS) y se inoculan subcutáneamente en los costados de los ratones. Se suspenden diversas cantidades de ORN de la invención (0-100 μg cada uno) en 30 μl de PBS y se inyectan en tumores B16 en el día 11 y 14 después de la inoculación del tumor. Se administran hasta cinco inyecciones de ORN cada 4 días en los tumores empezando el día 11 después de la exposición al tumor. Se examinan los ratones dos veces a la semana para la presencia y tamaño de tumores. El tamaño del tumor representa el producto de dos diámetros perpendiculares. Se sacrifican los ratones cuando los tumores alcanzan 20 mm en su dimensión más larga o cuando se desarrollan ulceración y/o hemorragia.

45 Los resultados muestran que el ORN de la invención puede usarse para tratar cáncer.

50 La anterior memoria descriptiva escrita se considera que es suficiente para permitir que un experto en la materia ponga en práctica la invención. La presente invención no debe limitarse en alcance por los ejemplos proporcionados, ya que los ejemplos están previstos como una simple ilustración de un aspecto de la invención y otras realizaciones funcionalmente equivalentes están dentro del alcance de la invención. Diversas modificaciones de la invención, además de aquellas mostradas y descritas en el presente documento, serán evidentes para aquellos expertos en la materia a partir de la anterior descripción y se encuentran dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas. Las ventajas y objetivos de la invención no están necesariamente englobadas por cada realización de la invención.

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Coley Pharmaceutical GmbH

5 <120> ANÁLOGOS DE OLIGORRIBONUCLEÓTIDOS INMUNOESTIMULANTES QUE CONTIENEN RESTOS DE OLIGOFOSFATO MODIFICADOS

<130> PC 31822

10 <140> Aún no asignado
<141> Simultáneamente con el presente documento

<150> US 61/002.049
<151> 06-11-2007

15 <160> 508

<170> PatentIn versión 3.5

20 <210> 1
<211> 12
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

25 <220>
<223> oligonucleótido sintético

<400> 1
aaaaaaaaaa aa 12

30 <210> 2
<211> 10
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

35 <220>
<223> oligonucleótido sintético

40 <220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(10)
<223> n representa el ribonucleótido de timina

<400> 2
nnnnnnnnnn 10

45 <210> 3
<211> 20
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

50 <220>
<223> oligonucleótido sintético

55 <400> 3
aaaauaaaau aaaauaaaau 20

<210> 4
<211> 30
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

60 <220>
<223> oligonucleótido sintético

65

ES 2 530 215 T3

<400> 4
 aaaaucauca ucucuuguuu uugugugucu 30

5
 <210> 5
 <211> 20
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

10
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético

15
 <400> 5
 aaacaacaaa cacacaaacc 20

20
 <210> 6
 <211> 15
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

25
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético

30
 <400> 6
 aaacucuugu cuggu 15

35
 <210> 7
 <211> 20
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

40
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético

45
 <400> 7
 aaauaaaaua auaaaauau 20

50
 <210> 8
 <211> 30
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

55
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético

60
 <400> 8
 aacacguauc cauauuucc cuuguucggu 30

65
 <210> 9
 <211> 20
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

70
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético

75
 <400> 9
 aacaucuacc ugcuuuugcu 20

80
 <210> 10
 <211> 26
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

85
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético

	<400> 10 aacauuauua accccugcu ucugcu	26
5	<210> 11 <211> 15 <212> ARN <213> Secuencia artificial	
10	<220> <223> oligonucleótido sintético	
15	<400> 11 aaccugcuu uugcu	15
20	<210> 12 <211> 23 <212> ARN <213> Secuencia artificial	
25	<220> <223> oligonucleótido sintético	
30	<400> 12 aacuggacuu ccagaagaac auu	23
35	<210> 13 <211> 20 <212> ARN <213> Secuencia artificial	
40	<220> <223> oligonucleótido sintético	
45	<400> 13 aauaucuacc ugcuuucgcu	20
50	<210> 14 <211> 20 <212> ARN <213> Secuencia artificial	
55	<220> <223> oligonucleótido sintético	
60	<400> 14 aauaucuacc ugcuuuugcu	20
65	<210> 15 <211> 30 <212> ARN <213> Secuencia artificial	
70	<220> <223> oligonucleótido sintético	
75	<400> 15 aaucacuaua guuuuuuugu uuuucuccgu	30
80	<210> 16 <211> 20 <212> ARN <213> Secuencia artificial	
85	<220> <223> oligonucleótido sintético	

<400> 16
 aaucaguacc ugcuuucgcu 20

5
 <210> 17
 <211> 20
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

10
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético

15
 <400> 17
 aaucaguacc ugcuuuugcu 20

20
 <210> 18
 <211> 15
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

25
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético

30
 <400> 18
 aaucuccugc uuuug 15

35
 <210> 19
 <211> 10
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

40
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético

45
 <400> 19
 aaucuuagcu 10

50
 <210> 20
 <211> 23
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

55
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético

60
 <400> 20
 aaugcugacu ccaaagcucu guu 23

65
 <210> 21
 <211> 20
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

70
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético

75
 <400> 21
 aaugguuuau uugucuucgu 20

80
 <210> 22
 <211> 20
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

85
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético

<400> 22
 aaugguuugu uugucuucgu 20

5
 <210> 23
 <211> 20
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

10
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético

15
 <400> 23
 aaugguuuuu uugucuucgu 20

20
 <210> 24
 <211> 20
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

25
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético

30
 <400> 24
 aauuuucccc ugcuuuugcu 20

35
 <210> 25
 <211> 20
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

40
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético

45
 <400> 25
 acccaucuau uauauaacuc 20

50
 <210> 26
 <211> 15
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

55
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético

60
 <400> 26
 accccugcuu uugcu 15

65
 <210> 27
 <211> 30
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

70
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético

75
 <400> 27
 accgauaucc caucucauu uuccccuugg 30

80
 <210> 28
 <211> 15
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

85
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético

	<400> 28 acuccugcuu uugcu	15
5	<210> 29 <211> 26 <212> ARN <213> Secuencia artificial	
10	<220> <223> oligonucleótido sintético	
15	<400> 29 agccauuuug acugccuguu uuugcu	26
20	<210> 30 <211> 20 <212> ARN <213> Secuencia artificial	
25	<220> <223> oligonucleótido sintético	
30	<400> 30 agcgaagca ggucauuau	20
35	<210> 31 <211> 15 <212> ARN <213> Secuencia artificial	
40	<220> <223> oligonucleótido sintético	
45	<400> 31 agcuccgcuu cugcu	15
50	<210> 32 <211> 20 <212> ARN <213> Secuencia artificial	
55	<220> <223> oligonucleótido sintético	
60	<400> 32 agucucuucu cuuguuuggu	20
65	<210> 33 <211> 20 <212> ARN <213> Secuencia artificial	
70	<220> <223> oligonucleótido sintético	
75	<400> 33 aguuucuucu cuuguuuggu	20
80	<210> 34 <211> 20 <212> ARN <213> Secuencia artificial	
85	<220> <223> oligonucleótido sintético	

	<400> 34 aguuuuuccu cuuguuuggu	20
5	<210> 35 <211> 20 <212> ARN <213> Secuencia artificial	
10	<220> <223> oligonucleótido sintético	
15	<400> 35 aguuuuuucu cuuguuuggu	20
20	<210> 36 <211> 20 <212> ARN <213> Secuencia artificial	
25	<220> <223> oligonucleótido sintético	
30	<400> 36 auaaauugacc ugcuuucgcu	20
35	<210> 37 <211> 20 <212> ARN <213> Secuencia artificial	
40	<220> <223> oligonucleótido sintético	
45	<400> 37 auaaauugacc ugcuuuucgu	20
50	<210> 38 <211> 20 <212> ARN <213> Secuencia artificial	
55	<220> <223> oligonucleótido sintético	
60	<400> 38 auaaauugcgc ugcuuucgcu	20
65	<210> 39 <211> 20 <212> ARN <213> Secuencia artificial	
70	<220> <223> oligonucleótido sintético	
75	<400> 39 auauauauau auauauauau	20
80	<210> 40 <211> 30 <212> ARN <213> Secuencia artificial	
85	<220> <223> oligonucleótido sintético	

<400> 40
 auaucaauua guuuuuuugu uuuuucugcu 30

5
 <210> 41
 <211> 26
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

10
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético

<400> 41
 auauuagaaa augcaacgcu ucugcu 26

15
 <210> 42
 <211> 20
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

20
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético

<400> 42
 auauucauuc ucccuuggu 20

25
 <210> 43
 <211> 12
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

30
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético

<400> 43
 auauuuuucg gc 12

35
 <210> 44
 <211> 20
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

40
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético

45
 <400> 44
 aucaucaucu uuuuugauac 20

<210> 45
 <211> 24
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

50
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético

<400> 45
 aucaucucu guuuuugugu gucu 24

55
 <210> 46
 <211> 30
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

60
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético

65

ES 2 530 215 T3

	<400> 46 auccauuca augguuucgc ugcuuucgcu	30
5	<210> 47 <211> 30 <212> ARN <213> Secuencia artificial	
10	<220> <223> oligonucleótido sintético	
15	<400> 47 auccauuca augguuugcc ugcuuucgcu	30
20	<210> 48 <211> 30 <212> ARN <213> Secuencia artificial	
25	<220> <223> oligonucleótido sintético	
30	<400> 48 auccauuca augguuugcc ugcuuuugcu	30
35	<210> 49 <211> 30 <212> ARN <213> Secuencia artificial	
40	<220> <223> oligonucleótido sintético	
45	<400> 49 auccauuca gugguuugcc ugcuuuugcu	30
50	<210> 50 <211> 30 <212> ARN <213> Secuencia artificial	
55	<220> <223> oligonucleótido sintético	
60	<400> 50 auccauuca uguuuuuucu cuuguuuggu	30
65	<210> 51 <211> 20 <212> ARN <213> Secuencia artificial	
	<220> <223> oligonucleótido sintético	
	<400> 51 aucucuuguu uuuguguguc	20
60	<210> 52 <211> 20 <212> ARN <213> Secuencia artificial	
65	<220> <223> oligonucleótido sintético	

<400> 52
 aucuucuuuu ucccuuggu 20

5 <210> 53
 <211> 20
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> oligonucleótido sintético

15 <400> 53
 aucuucuuuu ucccuuggu 20

<210> 54
 <211> 20
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> oligonucleótido sintético

25 <400> 54
 augguuucgc ugcuuucgc 20

<210> 55
 <211> 20
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> oligonucleótido sintético

35 <400> 55
 augguuugcc ugcuuucgc 20

<210> 56
 <211> 20
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> oligonucleótido sintético

45 <400> 56
 augguuugcc ugcuuuugcu 20

<210> 57
 <211> 20
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

50 <220>
 <223> oligonucleótido sintético

55 <400> 57
 augguuuuuu uguuaagcgu 20

<210> 58
 <211> 30
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

60 <220>
 <223> oligonucleótido sintético

65 <220>
 <223> oligonucleótido sintético

	<400> 58 augucaucuu gaaaacgcuc cgcucugcu	30
5	<210> 59 <211> 26 <212> ARN <213> Secuencia artificial	
10	<220> <223> oligonucleótido sintético	
	<400> 59 auucaaaugg uuugccugcu uucgcu	26
15	<210> 60 <211> 26 <212> ARN <213> Secuencia artificial	
20	<220> <223> oligonucleótido sintético	
25	<400> 60 auucauuuuu aaccccugcu uucgcu	26
30	<210> 61 <211> 30 <212> ARN <213> Secuencia artificial	
	<220> <223> oligonucleótido sintético	
35	<400> 61 auuccaaaca aguuucuucu cuuguuuggu	30
40	<210> 62 <211> 30 <212> ARN <213> Secuencia artificial	
	<220> <223> oligonucleótido sintético	
45	<400> 62 auuccaaaca aguuuuuccu cuuguuuggu	30
50	<210> 63 <211> 30 <212> ARN <213> Secuencia artificial	
	<220> <223> oligonucleótido sintético	
55	<400> 63 auuccaaaca uguuucuucu cuuguuuggu	30
60	<210> 64 <211> 30 <212> ARN <213> Secuencia artificial	
65	<220> <223> oligonucleótido sintético	

ES 2 530 215 T3

	<400> 64 auuccauaca cguuuuuucu cuugucuggu	30
5	<210> 65 <211> 30 <212> ARN <213> Secuencia artificial	
10	<220> <223> oligonucleótido sintético	
15	<400> 65 auuccauaca uguuuucu cuuguuuggu	30
20	<210> 66 <211> 30 <212> ARN <213> Secuencia artificial	
25	<220> <223> oligonucleótido sintético	
30	<400> 66 auuccaugca aguuuuucu cuuguuuggu	30
35	<210> 67 <211> 25 <212> ARN <213> Secuencia artificial	
40	<220> <223> oligonucleótido sintético	
45	<400> 67 auucuucuuu cuuuuugugu guccg	25
50	<210> 68 <211> 20 <212> ARN <213> Secuencia artificial	
55	<220> <223> oligonucleótido sintético	
60	<400> 68 auugguuugu uuuucuucgu	20
65	<210> 69 <211> 20 <212> ARN <213> Secuencia artificial	
	<220> <223> oligonucleótido sintético	
	<400> 69 auugguuuuu uugucuucgu	20
	<210> 70 <211> 30 <212> ARN <213> Secuencia artificial	
	<220> <223> oligonucleótido sintético	

<400> 70
 auuggauuc auuuuaaucu ccugcuuug 30

5
 <210> 71
 <211> 26
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

10
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético

<400> 71
 auuuuaagaa agugcgugcu ucugcu 26

15
 <210> 72
 <211> 20
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

20
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético

<400> 72
 auuuuaaucu ccugcuuug 20

25
 <210> 73
 <211> 20
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

30
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético

<400> 73
 auuuuccccu gcuuuugcua 20

35
 <210> 74
 <211> 26
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

40
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético

45
 <400> 74
 auuuuggauc aguaccugcu uucgcu 26

<210> 75
 <211> 30
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

50
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético

55
 <400> 75
 caaaaucauc aucucuuguu uuuguguguc 30

<210> 76
 <211> 40
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

60
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético

65

<400> 76
 cacacacugc uuaagcgcuu gccugcuuaa guagugugug 40

5
 <210> 77
 <211> 15
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

10
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético

15
 <400> 77
 caccucgcuu uugcu 15

20
 <210> 78
 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

25
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético

30
 <400> 78
 cagagcuuug gagucagcau u 21

35
 <210> 79
 <211> 12
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

40
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético

45
 <400> 79
 caggucugug au 12

50
 <210> 80
 <211> 30
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

55
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético

60
 <400> 80
 cagugaguga uuaucaaccc ugcuuuugcu 30

65
 <210> 81
 <211> 30
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

70
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético

75
 <400> 81
 cagugaguga uuauuaaccc ugcuuuugcu 30

80
 <210> 82
 <211> 20
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

85
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético

<400> 82
 cauagccaac uuuuucuggu 20

5
 <210> 83
 <211> 30
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

10
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético

<400> 83
 cauauucaau auaauugacc ugcuuuucgu 30

15
 <210> 84
 <211> 30
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

20
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético

<400> 84
 cauauugaau auaauugacc ugcuuuucgu 30

25
 <210> 85
 <211> 30
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

30
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético

<400> 85
 cauauugaau auaauugcgc ugcuuuucgu 30

35
 <210> 86
 <211> 20
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

40
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético

45
 <400> 86
 cauauuuccc cuuguucggg 20

<210> 87
 <211> 20
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

50
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético

55
 <400> 87
 caucuucuuu uucccuugg 20

<210> 88
 <211> 26
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

60
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético

65

<400> 88
 caucuugaaa acgcuccgcu ucugcu 26

5 <210> 89
 <211> 15
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> oligonucleótido sintético

15 <400> 89
 caucuuuuau gauac 15

20 <210> 90
 <211> 15
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> oligonucleótido sintético

30 <400> 90
 caucuuuuuu gauac 15

35 <210> 91
 <211> 15
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> oligonucleótido sintético

45 <400> 91
 caucucuccc uuggu 15

50 <210> 92
 <211> 30
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

55 <220>
 <223> oligonucleótido sintético

60 <400> 92
 caugaguga uuaucuacc ucguuuugcu 30

65 <210> 93
 <211> 15
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

70 <220>
 <223> oligonucleótido sintético

75 <400> 93
 cauuuuuccc uuggu 15

80 <210> 94
 <211> 30
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

85 <220>
 <223> oligonucleótido sintético

ES 2 530 215 T3

	<400> 94 ccaacauccc aucuucuuuu uccccuuggu	30
5	<210> 95 <211> 15 <212> ARN <213> Secuencia artificial	
10	<220> <223> oligonucleótido sintético	
15	<400> 95 ccaacuuugu cuggu	15
20	<210> 96 <211> 15 <212> ARN <213> Secuencia artificial	
25	<220> <223> oligonucleótido sintético	
30	<400> 96 ccaacuuugu uuggu	15
35	<210> 97 <211> 15 <212> ARN <213> Secuencia artificial	
40	<220> <223> oligonucleótido sintético	
45	<400> 97 ccaacuuuuu cuggu	15
50	<210> 98 <211> 30 <212> ARN <213> Secuencia artificial	
55	<220> <223> oligonucleótido sintético	
60	<400> 98 ccaauauccc auauucauuc uccccuuggu	30
65	<210> 99 <211> 30 <212> ARN <213> Secuencia artificial	
70	<220> <223> oligonucleótido sintético	
75	<400> 99 ccaauauccc aucuucuuuu uccccuuggu	30
80	<210> 100 <211> 15 <212> ARN <213> Secuencia artificial	
85	<220> <223> oligonucleótido sintético	

	<400> 100 ccagcuuugu cuggu	15
5	<210> 101 <211> 15 <212> ARN <213> Secuencia artificial	
10	<220> <223> oligonucleótido sintético	
15	<400> 101 ccagcuuugu uuggu	15
20	<210> 102 <211> 30 <212> ARN <213> Secuencia artificial	
25	<220> <223> oligonucleótido sintético	
30	<400> 102 ccauuaguc uuugcaccc ugcuuuugcu	30
35	<210> 103 <211> 15 <212> ARN <213> Secuencia artificial	
40	<220> <223> oligonucleótido sintético	
45	<400> 103 ccccugcuuu ugcua	15
50	<210> 104 <211> 13 <212> ARN <213> Secuencia artificial	
55	<220> <223> oligonucleótido sintético	
60	<400> 104 cccuuuugg ggg	13
65	<210> 105 <211> 15 <212> ARN <213> Secuencia artificial	
70	<220> <223> oligonucleótido sintético	
75	<400> 105 ccugcuuuu gcuaa	15
80	<210> 106 <211> 16 <212> ARN <213> Secuencia artificial	
85	<220> <223> oligonucleótido sintético	

	<400> 106 ccgagccaua uauauc	16
5	<210> 107 <211> 16 <212> ARN <213> Secuencia artificial	
10	<220> <223> oligonucleótido sintético	
15	<400> 107 ccgagccaua uauccc	16
20	<210> 108 <211> 16 <212> ARN <213> Secuencia artificial	
25	<220> <223> oligonucleótido sintético	
30	<400> 108 ccgagccgaa gauacc	16
35	<210> 109 <211> 16 <212> ARN <213> Secuencia artificial	
40	<220> <223> oligonucleótido sintético	
45	<400> 109 ccgagccgaa gcuacc	16
50	<210> 110 <211> 16 <212> ARN <213> Secuencia artificial	
55	<220> <223> oligonucleótido sintético	
60	<400> 110 ccgagccgaa gcuccc	16
65	<210> 111 <211> 16 <212> ARN <213> Secuencia artificial	
	<220> <223> oligonucleótido sintético	
	<400> 111 ccgagccgaa gcugcc	16
	<210> 112 <211> 16 <212> ARN <213> Secuencia artificial	
	<220> <223> oligonucleótido sintético	

<400> 112
ccgagccgaa ggcacc 16

5 <210> 113
<211> 16
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> oligonucleótido sintético

15 <220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(16)
<223> Enlaces internucleotídicos de fosforotioato

<400> 113
ccgagccgaa ggcacc 16

20 <210> 114
<211> 16
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

25 <220>
<223> oligonucleótido sintético

<400> 114
ccgagccgaa gguacc 16

30 <210> 115
<211> 16
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

35 <220>
<223> oligonucleótido sintético

40 <400> 115
ccgagccgaa gguccc 16

45 <210> 116
<211> 16
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> oligonucleótido sintético

50 <400> 116
ccgagccgaa ggugcc 16

55 <210> 117
<211> 16
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

60 <220>
<223> oligonucleótido sintético

<400> 117
ccgagccgaa uaacc 16

65 <210> 118
<211> 16
<212> ARN

<213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 5
 <400> 118
 ccgagccgaa uccccc 16
 <210> 119
 <211> 16
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 10
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 15
 <400> 119
 ccgagccgaa uguacc 16
 <210> 120
 <211> 16
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 20
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 25
 <400> 120
 ccgagccgaa uucacc 16
 <210> 121
 <211> 16
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 30
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 35
 <400> 121
 ccgagccgaa uuuacc 16
 <210> 122
 <211> 18
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 40
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 45
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(18)
 <223> Enlaces internucleotídicos de fosforotioato
 50
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (3)..(3)
 <223> gm (2'-O-metil guanosina)
 55
 <400> 122
 ccgagccgac cuuguacc 18
 <210> 123
 <211> 16
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 60
 <210> 123
 <211> 16
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 65

<220>
 <223> oligonucleótido sintético

5 <400> 123
 ccgagccgac uguacc 16

<210> 124
 <211> 16
 <212> ARN
 10 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> oligonucleótido sintético

15 <400> 124
 ccgagccgac uuuacc 16

<210> 125
 <211> 16
 20 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> oligonucleótido sintético

25 <400> 125
 ccgagccgag cucacc 16

<210> 126
 <211> 16
 30 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> oligonucleótido sintético

35 <400> 126
 ccgagccgag uucacc 16

<210> 127
 <211> 16
 40 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> oligonucleótido sintético

45 <400> 127
 ccgagccgag uuuacc 16

<210> 128
 <211> 16
 50 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> oligonucleótido sintético

55 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (10)..(10)
 <223> n representa a, c, g, u, t o i (inosina)

60 <400> 128
 ccgagccgan uguacc 16

65

5
 <210> 129
 <211> 16
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> oligonucleótido sintético

10
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (10)..(10)
 <223> n representa a, c, g, u, t o i (inosina)

15
 <400> 129
 ccgagccgan uucacc 16

20
 <210> 130
 <211> 16
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> oligonucleótido sintético

25
 <400> 130
 ccgagccgau auuacc 16

30
 <210> 131
 <211> 16
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> oligonucleótido sintético

35
 <400> 131
 ccgagccgau cucacc 16

40
 <210> 132
 <211> 16
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

45
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético

<400> 132
 ccgagccgau cuuacc 16

50
 <210> 133
 <211> 16
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

55
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético

60
 <400> 133
 ccgagccgau guuacc 16

65
 <210> 134
 <211> 16
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> oligonucleótido sintético

5 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (11)..(11)
 <223> n representa a, c, g, u, t o i (inosina)

10 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (13)..(13)
 <223> n representa a, c, g, u, t o i (inosina)

15 <400> 134
 ccgagccgau nunacc 16

20 <210> 135
 <211> 16
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> oligonucleótido sintético

30 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (13)..(13)
 <223> n representa a, c, g, u, t o i (inosina)

35 <400> 135
 ccgagccgau ucnacc 16

40 <210> 136
 <211> 16
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <223> oligonucleótido sintético

50 <400> 136
 ccgagccgau ugaacc 16

55 <210> 137
 <211> 16
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

60 <220>
 <223> oligonucleótido sintético

65 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(16)
 <223> Enlaces internucleotídicos de fosforotioato

<220>
 <221> modified_base
 <222> (1)..(1)
 <223> cm (2'-O-metil citidina)
 5
 <400> 138
 ccgagccgau uguacc 16
 <210> 139
 <211> 16
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 10
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 15
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(16)
 <223> Enlaces internucleotídicos de fosforotioato
 20
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (7)..(7)
 <223> cm (2'-O-metil citidina)
 25
 <400> 139
 ccgagccgau uguacc 16
 <210> 140
 <211> 16
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 30
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 35
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(16)
 <223> Enlaces internucleotídicos de fosforotioato
 40
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (8)..(8)
 <223> gm (2'-O-metil guanosina)
 45
 <400> 140
 ccgagccgau uguacc 16
 <210> 141
 <211> 16
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 50
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 55
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(16)
 <223> Enlaces internucleotídicos de fosforotioato
 60
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (9)..(9)
 65

<223> am (2'-O-metil adenosina)
 <400> 141
 ccgagccgau uguacc 16
 5
 <210> 142
 <211> 16
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 10
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(16)
 <223> Enlaces internucleotídicos de fosforotioato
 15
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (10)..(10)
 <223> um (2'-O-metil uridina)
 20
 <400> 142
 ccgagccgau uguacc 16
 25
 <210> 143
 <211> 16
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 30
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 35
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(16)
 <223> Enlaces internucleotídicos de fosforotioato
 40
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (11)..(11)
 <223> um (2'-O-metil uridina)
 45
 <400> 143
 ccgagccgau uguacc 16
 50
 <210> 144
 <211> 16
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 55
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(16)
 <223> Enlaces internucleotídicos de fosforotioato
 60
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (12)..(12)
 <223> gm (2'-O-metil guanosina)
 65

	<400> 144	
	ccgagccgau uguacc	16
5	<210> 145 <211> 16 <212> ARN <213> Secuencia artificial	
10	<220> <223> oligonucleótido sintético	
15	<220> <221> modified_base <222> (13)..(13) <223> um (2'-O-metil uridina)	
20	<220> <221> misc_feature <222> (16)..(16) <223> Enlaces internucleotídicos de fosforotioato	
25	<400> 145	
	ccgagccgau uguacc	16
30	<210> 146 <211> 16 <212> ARN <213> Secuencia artificial	
35	<220> <223> oligonucleótido sintético	
40	<220> <221> misc_feature <222> (1)..(16) <223> Enlaces internucleotídicos de fosforotioato	
45	<220> <221> modified_base <222> (14)..(14) <223> am (2'-O-metil adenosina)	
50	<400> 146	
	ccgagccgau uguacc	16
55	<210> 147 <211> 16 <212> ARN <213> Secuencia artificial	
60	<220> <223> oligonucleótido sintético	
65	<220> <221> misc_feature <222> (1)..(16) <223> Enlaces internucleotídicos de fosforotioato	
70	<220> <221> modified_base <222> (15)..(15) <223> cm (2'-O-metil citidina)	
75	<400> 147	
	ccgagccgau uguacc	16

5
 <210> 148
 <211> 16
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> oligonucleótido sintético

10
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(16)
 <223> Enlaces internucleotídicos de fosforotioato

15
 <400> 148
 ccgagccgau uguacc 16

20
 <210> 149
 <211> 16
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> oligonucleótido sintético

25
 <400> 149
 ccgagccgau uuaacc 16

30
 <210> 150
 <211> 16
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> oligonucleótido sintético

35
 <400> 150
 ccgagccgau uucacc 16

40
 <210> 151
 <211> 16
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

45
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (13)..(13)
 <223> n representa a, c, g, u, t o i (inosina)

50
 <400> 151
 ccgagccgau uunacc 16

55
 <210> 152
 <211> 16
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

60
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético

65
 <400> 152
 ccgagccgca uaacc 16

<210> 153

<211> 16
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 5 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 <400> 153
 ccgagccgca uacccc 16
 10 <210> 154
 <211> 16
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 15 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 <400> 154
 ccgagccgca uauccc 16
 20 <210> 155
 <211> 16
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 25 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 <400> 155
 ccgagccgca uccccc 16
 30 <210> 156
 <211> 16
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 35 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 <400> 156
 ccgagccgca uuacccc 16
 40 <210> 157
 <211> 16
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 45 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 <400> 157
 ccgagccgca uccccc 16
 50 <210> 158
 <211> 16
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 55 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 <400> 158
 ccgagccgcc gccccc 16
 60
 65

5
 <210> 159
 <211> 16
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> oligonucleótido sintético

10
 <400> 159
 ccgagccgcc uaacc 16

<210> 160
 <211> 16
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

15
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético

20
 <400> 160
 ccgagccgcc uacccc 16

<210> 161
 <211> 16
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

25
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético

30
 <400> 161
 ccgagccgcu auacc 16

<210> 162
 <211> 16
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

35
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético

40
 <400> 162
 ccgagccgcu auccccc 16

45
 <210> 163
 <211> 16
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

50
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético

55
 <400> 163
 ccgagccgcu auuucc 16

<210> 164
 <211> 16
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

60
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético

65
 <400> 164
 ccgagccgcu uaacc 16

5
 <210> 165
 <211> 16
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> oligonucleótido sintético

10
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(16)
 <223> Enlaces internucleotídicos de fosforotioato

15
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (9)..(9)
 <223> cm (2'-O-metil citidina)

20
 <400> 165
 ccgagccgcu uguccc 16

25
 <210> 166
 <211> 16
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> oligonucleótido sintético

30
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(16)
 <223> Enlaces internucleotídicos de fosforotioato

35
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (14)..(14)
 <223> cm (2'-O-metil citidina)

40
 <400> 166
 ccgagccgcu uguccc 16

45
 <210> 167
 <211> 16
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> oligonucleótido sintético

50
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(16)
 <223> Enlaces internucleotídicos de fosforotioato

55
 <400> 167
 ccgagccgcu uguccc 16

60
 <210> 168
 <211> 30
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

65
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético

ES 2 530 215 T3

<400> 168
 ccgauauccc aucuucuuuu ucccuuggu 30

5 <210> 169
 <211> 18
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> oligonucleótido sintético

15 <400> 169
 ccgucuguug ugugacag 18

20 <210> 170
 <211> 18
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> oligonucleótido sintético

30 <400> 170
 ccgucuguug ugugacuc 18

35 <210> 171
 <211> 18
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> oligonucleótido sintético

45 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(18)
 <223> Enlaces internucleotídicos de fosforotioato

50 <400> 171
 ccgucuguug ugugacuc 18

55 <210> 172
 <211> 18
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

60 <220>
 <223> oligonucleótido sintético

65 <400> 172
 ccgucuguug uggacuc 18

70 <210> 173
 <211> 10
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

75 <220>
 <223> oligonucleótido sintético

80 <400> 173
 ccugcuuuug 10

85 <210> 174
 <211> 18
 <212> ARN

<213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 5
 <400> 174
 cgacucucuc uucaguug 18
 <210> 175
 <211> 15
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 10
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 15
 <400> 175
 cgagccgaau acccc 15
 <210> 176
 <211> 15
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 20
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 25
 <400> 176
 cgagccgcuu acccc 15
 <210> 177
 <211> 30
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 30
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 35
 <400> 177
 cgcaaguuug uuguacgcau uuuuucgcu 30
 <210> 178
 <211> 15
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 40
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 45
 <400> 178
 cgcaccgcuu cugcu 15
 <210> 179
 <211> 15
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 50
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 55
 <400> 179
 cgcauuuuuu cccgu 15
 <210> 180
 <211> 15
 <212> ARN
 60
 65

<213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 5
 <400> 180
 cgcauuuuuu cgcggu 15
 <210> 181
 <211> 15
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 10
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 15
 <400> 181
 cgcuccgcuu cugcu 15
 <210> 182
 <211> 10
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 20
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 25
 <400> 182
 cgcuucugcu 10
 <210> 183
 <211> 16
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 30
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 35
 <400> 183
 cggcgcgcg cguuuu 16
 <210> 184
 <211> 16
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 40
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 45
 <400> 184
 cggcggccgc cguuuu 16
 <210> 185
 <211> 18
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 50
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 55
 <400> 185
 cggcggccgc cguuuuuu 18
 <210> 186
 <211> 12
 <212> ARN
 60
 65

<213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 5
 <400> 186
 cggcuuuugc cg 12
 <210> 187
 10 <211> 30
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 15 <223> oligonucleótido sintético
 <400> 187
 cggugagaga uuaucuacc ugcuuuugcu 30
 20 <210> 188
 <211> 30
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 25 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 <400> 188
 30 cggugaguga uuaucuacc ugcuuuugcu 30
 <210> 189
 <211> 15
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 35 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 <400> 189
 40 cguaucgcuu cugcu 15
 <210> 190
 <211> 20
 <212> ARN
 45 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 50 <400> 190
 cguuuuuucu cuugucuggu 20
 <210> 191
 <211> 30
 55 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 60 <400> 191
 cuaaaaauuc uucuuuuuu uugugugccc 30
 <210> 192
 65 <211> 15
 <212> ARN

<213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 5
 <400> 192
 cuaccugcuu ucgcu 15
 <210> 193
 <211> 15
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 10
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 15
 <400> 193
 cuaccugcuu uugcu 15
 <210> 194
 <211> 20
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 20
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 25
 <400> 194
 cuacuacuac uacuacuac 20
 <210> 195
 <211> 20
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 30
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 35
 <400> 195
 cucaucaucu uuuaugauac 20
 <210> 196
 <211> 30
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 40
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 45
 <400> 196
 cucaucuuc aacaucuacc ugcuuuugcu 30
 <210> 197
 <211> 30
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 50
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 55
 <400> 197
 cucaucuuc aauaucuacc ugcuuucgcu 30
 <210> 198
 <211> 30
 <212> ARN
 60
 65

<213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 5
 <400> 198
 cucaucuuc aauaucuacc ugcuuuugcu 30
 <210> 199
 10 <211> 20
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 15 <223> oligonucleótido sintético
 <400> 199
 cucucucucu cucucucucu 20
 20 <210> 200
 <211> 20
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 25 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 <400> 200
 30 cucuuaaacu cuugucuggu 20
 <210> 201
 <211> 30
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 35 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 <400> 201
 40 cugagcuuag ucaaguacu uuucuauac 30
 <210> 202
 <211> 30
 <212> ARN
 45 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 50 <400> 202
 cugagcuuag ucaaguacu uuuuuuauac 30
 <210> 203
 <211> 15
 55 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 60 <400> 203
 cugguuguua agcgu 15
 <210> 204
 65 <211> 20
 <212> ARN

<213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 5
 <400> 204
 cugguuuugu uguuaagcgu 20
 <210> 205
 <211> 14
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 10
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 15
 <400> 205
 cuguugugug acag 14
 20
 <210> 206
 <211> 20
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 25
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 <400> 206
 cuuaaagcuc cgcuucugcu 20
 30
 <210> 207
 <211> 20
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 35
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 <400> 207
 cuuaccaac uuuguuuggu 20
 40
 <210> 208
 <211> 20
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 45
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 50
 <400> 208
 cuuaccagc uuugucuggu 20
 <210> 209
 <211> 20
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 55
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 60
 <400> 209
 cuuaccagc uuuguuuggu 20
 <210> 210
 <211> 20
 <212> ARN
 65

<213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 5
 <400> 210
 cuuagccaac uuugucuggu 20
 <210> 211
 <211> 12
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 10
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 15
 <400> 211
 cuucggcuuc gg 12
 <210> 212
 <211> 15
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 20
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 25
 <400> 212
 cuucucuugu uuggu 15
 <210> 213
 <211> 10
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 30
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 35
 <400> 213
 cuugucuggu 10
 <210> 214
 <211> 10
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 40
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 45
 <400> 214
 cuuguucggu 10
 <210> 215
 <211> 10
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 50
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 55
 <400> 215
 cuuguuuggu 10
 <210> 216
 <211> 30
 <212> ARN
 60
 65

<213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 5
 <400> 216
 cuuuucuucu cugguuuugu uguuaagcgu 30
 <210> 217
 <211> 10
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 10
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 15
 <400> 217
 cuuuugcuaa 10
 20
 <210> 218
 <211> 15
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 25
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 <400> 218
 cuuuuucccc uuggu 15
 30
 <210> 219
 <211> 15
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 35
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 <400> 219
 cuuuuugugu guccg 15
 40
 <210> 220
 <211> 20
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 45
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 50
 <400> 220
 gaaaacgcuc cgcucugcu 20
 <210> 221
 <211> 20
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 55
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 60
 <400> 221
 gaaaauagcc aaucuuagcu 20
 <210> 222
 <211> 20
 <212> ARN
 65

<213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 5
 <400> 222
 gaaaaugcuc ugcucugcu 20
 <210> 223
 <211> 26
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 10
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 15
 <400> 223
 gacauuucca aucccccugcu ucugcu 26
 <210> 224
 <211> 26
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 20
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 25
 <400> 224
 gacauuucgg aucccccugcu ucugcu 26
 <210> 225
 <211> 26
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 30
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 35
 <400> 225
 gacuaaaca augcucugcu ucugcu 26
 <210> 226
 <211> 26
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 40
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 45
 <400> 226
 gagaugggug cgagagcguc aguauu 26
 <210> 227
 <211> 26
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 50
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 55
 <400> 227
 gagugauuau cuaccugcu uuugcu 26
 <210> 228
 <211> 12
 <212> ARN
 60
 65

5 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético

10 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(12)
 <223> Enlaces internucleotídicos de fosforotioato

15 <220>
 <221> modified_base
 <222> (2)..(2)
 <223> am (2'-O-metil adenosina)

20 <220>
 <221> modified_base
 <222> (3)..(3)
 <223> um (2'-O-metil uridina)

25 <400> 228
 gauacuuacc ug 12

30 <210> 229
 <211> 12
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> oligonucleótido sintético

40 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(12)
 <223> Enlaces internucleotídicos de fosforotioato

45 <220>
 <221> modified_base
 <222> (2)..(2)
 <223> am (2'-O-metil adenosina)

50 <400> 229
 gauacuuacc ug 12

55 <210> 230
 <211> 12
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

60 <220>
 <223> oligonucleótido sintético

65 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(12)
 <223> Enlaces internucleotídicos de fosforotioato

<220>
 <221> modified_base
 <222> (3)..(3)
 <223> um (2'-O-metil uridina)

<400> 230
 gauacuuacc ug 12

5
 <210> 231
 <211> 12
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> oligonucleótido sintético

10
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (3)..(3)
 <223> um (2'-O-metil uridina)

15
 <400> 231
 gauacuuacc ug 12

20
 <210> 232
 <211> 12
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> oligonucleótido sintético

25
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(12)
 <223> Enlaces internucleotídicos de fosforotioato

30
 <400> 232
 gauacuuacc ug 12

35
 <210> 233
 <211> 20
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> oligonucleótido sintético

40
 <400> 233
 gaucaguacc ugcuuucgcu 20

45
 <210> 234
 <211> 20
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

50
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético

<400> 234
 gaucaguacc ugcuuuugcu 20

55
 <210> 235
 <211> 12
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

60
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético

<400> 235
 gaucuuuucg gc 12

65
 <210> 236

<211> 12
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> oligonucleótido sintético

<400> 236
 gaucuuuga uc 12

10

<210> 237
 <211> 15
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <223> oligonucleótido sintético

<400> 237
 gauucucugu uuggu 15

20

<210> 238
 <211> 26
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

25

<220>
 <223> oligonucleótido sintético

<400> 238
 gauuuccaua auccccugcu ucugcu 26

30

<210> 239
 <211> 20
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

35

<220>
 <223> oligonucleótido sintético

<400> 239
 gauuuccccc ugcuuuugcu 20

40

<210> 240
 <211> 20
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

45

<220>
 <223> oligonucleótido sintético

<400> 240
 gccaccgagc cgaaggcacc 20

50

<210> 241
 <211> 20
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

55

<220>
 <223> oligonucleótido sintético

<400> 241
 gccaccgagc cgaauauacc 20

60

<210> 242

65

<211> 20
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> oligonucleótido sintético

<400> 242
 gcccgacaga agagagacac 20

10

<210> 243
 <211> 16
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <223> oligonucleótido sintético

20

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(16)
 <223> Enlaces internucleotídicos de fosforotioato

25

<220>
 <221> modified_base
 <222> (1)..(1)
 <223> gm (2'-O-metil guanosina)

30

<400> 243
 gccgaccgau uguacc 16

35

<210> 244
 <211> 20
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

40

<220>
 <223> oligonucleótido sintético

<400> 244
 gcccgucugu ugugagacuc 20

45

<210> 245
 <211> 26
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

50

<220>
 <223> oligonucleótido sintético

<400> 245
 gcgauuucug accgcuuuuu ugucag 26

55

<210> 246
 <211> 15
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

60

<220>
 <223> oligonucleótido sintético

<400> 246
 gcguuuuuuu cgcggu 15

65

<210> 247
 <211> 10

<212> ARN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 5 <223> oligonucleótido sintético

 <400> 247
 gcuuuugcua 10

 10 <210> 248
 <211> 12
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

 15 <220>
 <223> oligonucleótido sintético

 <400> 248
 20 ggacuuuggu cc 12

 <210> 249
 <211> 30
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

 25 <220>
 <223> oligonucleótido sintético

 <400> 249
 30 ggauacauau cucuuaaacu cuugucuggu 30

 <210> 250
 <211> 30
 <212> ARN
 35 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> oligonucleótido sintético

 <400> 250
 40 ggauucauuu ugaacuccug cuuuugcuaa 30

 <210> 251
 <211> 26
 45 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> oligonucleótido sintético

 <400> 251
 50 ggcaaaucaa acgcaccgcu ucugcu 26

 <210> 252
 <211> 15
 55 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> oligonucleótido sintético

 <400> 252
 60 ggcuccgcuu cugcu 15

 <210> 253
 65 <211> 20

<212> ARN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 5 <223> oligonucleótido sintético

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(20)
 10 <223> Enlaces internucleotídicos de fosforotioato

 <220>
 <221> modified_base
 <222> (15)..(15)
 15 <223> am (2'-O-metil adenosina)

 <400> 253
 gccuaucca ugcacuccg 20

 20 <210> 254
 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

 25 <220>
 <223> oligonucleótido sintético

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(21)
 30 <223> Enlaces internucleotídicos de fosforotioato

 <400> 254
 gccuaucca ugcacuccg g 21
 35
 <210> 255
 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 40
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(4)
 45 <223> Enlaces internucleotídicos de fosforotioato

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (15)..(21)
 50 <223> Enlaces internucleotídicos de fosforotioato

 <400> 255
 55 ggggaaaaaa aaaagggggg g 21

 <210> 256
 <211> 13
 <212> ARN
 60 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> oligonucleótido sintético

 <400> 256
 65 gggggguug ugu 13

5
 <210> 257
 <211> 18
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> oligonucleótido sintético

10
 <400> 257
 gggggguug uguggggg 18

<210> 258
 <211> 13
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

15
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético

20
 <400> 258
 ggggggugug ugu 13

<210> 259
 <211> 10
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

25
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético

30
 <400> 259
 gggguuuuu 10

35
 <210> 260
 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

40
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético

45
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(21)
 <223> Enlaces internucleotídicos de fosforotioato

<400> 260
 gggguuauua uaugggggg g 21

50
 <210> 261
 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

55
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético

60
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(21)
 <223> Enlaces internucleotídicos de fosforotioato

<400> 261
 gggguuguug uuggggggg g 21

65

5
 <210> 262
 <211> 12
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> oligonucleótido sintético

10
 <400> 262
 gggguuuucc cc 12

<210> 263
 <211> 12
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

15
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético

20
 <400> 263
 gggguuuugg gg 12

<210> 264
 <211> 13
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

25
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético

30
 <400> 264
 gggguuuugg ggg 13

<210> 265
 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

35
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético

40
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(21)
 <223> Enlaces internucleotídicos de fosforotioato

45
 <400> 265
 gggguuuuuu uuuuggggg g 21

50
 <210> 266
 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

55
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(4)
 <223> Enlaces internucleotídicos de fosforotioato

60
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (15)..(21)
 <223> Enlaces internucleotídicos de fosforotioato

65

<400> 266
 gggguuuuuu uuuuggggg g 21

5 <210> 267
 <211> 30
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> oligonucleótido sintético

<400> 267
 gguugcuuuu auuuucccu gcuuuugcua 30

15 <210> 268
 <211> 15
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> oligonucleótido sintético

<400> 268
 guaccugcuu ucgcu 15

25 <210> 269
 <211> 15
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> oligonucleótido sintético

<400> 269
 guaccugcuu uugcu 15

35 <210> 270
 <211> 20
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> oligonucleótido sintético

<400> 270
 guaguaguag uaguaguagu 20

45 <210> 271
 <211> 10
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

50 <220>
 <223> oligonucleótido sintético

<400> 271
 guagugugug 10

55 <210> 272
 <211> 12
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

60 <220>
 <223> oligonucleótido sintético

65

<400> 272
 gucggcguug ac 12

5
 <210> 273
 <211> 20
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

10
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético

15
 <400> 273
 gucgucgucg ucgucgucgu 20

20
 <210> 274
 <211> 12
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

25
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético

30
 <400> 274
 gucuguugug ug 12

35
 <210> 275
 <211> 30
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

40
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético

45
 <400> 275
 guggauauua gaaaugcuc ugcuucugcu 30

50
 <210> 276
 <211> 20
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

55
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético

60
 <400> 276
 gugguuugcc ugcuuuugcu 20

65
 <210> 277
 gugugugugg gggg 14

70
 <210> 278
 <211> 20
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

75
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético

<400> 278
 gugugugugu gugugugugu 20

5
 <210> 279
 <211> 30
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

10
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético

<400> 279
 guugcuuuua uuuucccug cuuugcuaa 30

15
 <210> 280
 <211> 18
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

20
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético

<400> 280
 guugugguug uggugug 18

25
 <210> 281
 <211> 12
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

30
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(12)
 <223> Enlaces internucleotídicos de fosforotioato

35
 <400> 281
 guuguguaaa aa 12

40
 <210> 282
 <211> 12
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

45
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético

50
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(12)
 <223> Enlaces internucleotídicos de fosforotioato

55
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (8)..(8)
 <223> 7-deaza guanosina

60
 <400> 282
 guuguguggg gg 12

<210> 283
 <211> 12
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

65

<220>
 <223> oligonucleótido sintético

 5 <400> 283 12
 guuguguggg gg 12

 <210> 284
 <211> 11
 <212> ARN
 10 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> oligonucleótido sintético

 15 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(11)
 <223> Enlaces internucleotídicos de fosforotioato

 20 <400> 284
 guuguguggg g 11

 <210> 285
 <211> 12
 25 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> oligonucleótido sintético

 30 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(12)
 <223> Enlaces internucleotídicos de fosforotioato

 35 <400> 285
 guuguguggg gg 12

 <210> 286
 <211> 12
 40 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> oligonucleótido sintético

 45 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(12)
 <223> Enlaces internucleotídicos de fosforotioato

 50 <400> 286
 guuguguggg gg 12

 <210> 287
 <211> 25
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

 55 <220>
 <223> oligonucleótido sintético

 <400> 287
 guuguguuuu uacggcgccg ugccg 25

 60 <210> 288

<211> 14
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> oligonucleótido sintético

<400> 288
 guuguuuugu uguu 14

10

<210> 289
 <211> 11
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <223> oligonucleótido sintético

<400> 289
 guuugugugg g 11

20

<210> 290
 <211> 12
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

25

<220>
 <223> oligonucleótido sintético

30

<400> 290
 guuugugugg gg 12

<210> 291
 <211> 20
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

35

<220>
 <223> oligonucleótido sintético

40

<400> 291
 guuuuuuugu uuuucuccgu 20

45

<210> 292
 <211> 20
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

50

<220>
 <223> oligonucleótido sintético

<400> 292
 guuuuuuugu uuuucuccgu 20

55

<210> 293
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

60

<220>
 <223> oligonucleótido sintético

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(5)
 <223> n representa a, c, g, u, t o i (inosina)

65

5
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 <223> n representa a, c, g, u, t o i (inosina)

10
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (9)..(9)
 <223> n representa a, c, g, u, t o i (inosina)

15
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (11)..(11)
 <223> n representa a, c, g, u, t o i (inosina)

20
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (13)..(19)
 <223> n representa a, c, g, u, t o i (inosina)

25
 <400> 293
 nnnnnanana nannnnnnn 19

30
 <210> 294
 <211> 18
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

35
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético

40
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(6)
 <223> n representa a, c, g, u, t o i (inosina)

45
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (8)..(8)
 <223> n representa a, c, g, u, t o i (inosina)

50
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (10)..(18)
 <223> n representa a, c, g, u, t o i (inosina)

55
 <400> 294
 nnnnnnanan nnnnnnnn 18

60
 <210> 295
 <211> 18
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

65
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético

70
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(6)
 <223> n representa a, c, g, u, t o i (inosina)

75
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (11)..(18)
 <223> n representa a, c, g, u, t o i (inosina)

ES 2 530 215 T3

<400> 295
 nnnnnnuugu nnnnnnnn 18

5 <210> 296
 <211> 18
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> oligonucleótido sintético

15 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(6)
 <223> n representa a, c, g, u, t o i (inosina)

20 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (11)..(18)
 <223> n representa a, c, g, u, t o i (inosina)

25 <400> 296
 nnnnnnuuuu nnnnnnnn 18

30 <210> 297
 <211> 20
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> oligonucleótido sintético

40 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> n representa a, c, g, u, t o i (inosina)

45 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> n representa a, c, g, u, t o i (inosina)

50 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 <223> n representa a, c, g, u, t o i (inosina)

55 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (10)..(10)
 <223> n representa a, c, g, u, t o i (inosina)

60 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (13)..(13)
 <223> n representa a, c, g, u, t o i (inosina)

65 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (16)..(16)
 <223> n representa a, c, g, u, t o i (inosina)

70 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (19)..(19)
 <223> n representa a, c, g, u, t o i (inosina)

ES 2 530 215 T3

<400> 297
 nuanuanuan uanuanuanu 20

5 <210> 298
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> oligonucleótido sintético

15 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (10)..(16)
 <223> ribonucleotides

20 <400> 298
 tcgtcgtttg uuguguaat 19

25 <210> 299
 <211> 30
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> oligonucleótido sintético

35 <400> 299
 uaaaaaacuuuuuuuuuuu uguguguccg 30

40 <210> 300
 <211> 30
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <223> oligonucleótido sintético

50 <400> 300
 uaaaaauucu uuuuuuuuuu uguguguccg 30

55 <210> 301
 <211> 30
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

60 <220>
 <223> oligonucleótido sintético

65 <400> 301
 uaacuaaaau uauacgcguuuuuuucgcu 30

70 <210> 302
 <211> 30
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

75 <220>
 <223> oligonucleótido sintético

80 <400> 302
 uaagaaugcu auugguuuuuuuuuuucgu 30

85 <210> 303
 <211> 30
 <212> ARN

	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
5	<223> oligonucleótido sintético	
	<400> 303	
	uaauguaau aaugguuugu uugucuucgu	30
10	<210> 304	
	<211> 30	
	<212> ARN	
	<213> Secuencia artificial	
15	<220>	
	<223> oligonucleótido sintético	
	<400> 304	
	uaaugguaau aaugguuugu uugucuucgu	30
20	<210> 305	
	<211> 30	
	<212> ARN	
	<213> Secuencia artificial	
25	<220>	
	<223> oligonucleótido sintético	
	<400> 305	
30	uaauguauc aaugguuuau uugucuucgu	30
	<210> 306	
	<211> 30	
	<212> ARN	
35	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> oligonucleótido sintético	
40	<400> 306	
	uaauuaau aaugguuugu uugucuucgu	30
	<210> 307	
	<211> 30	
45	<212> ARN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> oligonucleótido sintético	
50	<400> 307	
	uaauguaag aaugguuuu uugucuucgu	30
	<210> 308	
55	<211> 30	
	<212> ARN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
60	<223> oligonucleótido sintético	
	<400> 308	
	uaauguaau aaugguuuu uugucuucgu	30
65	<210> 309	
	<211> 15	
	<212> ARN	

<213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 5
 <400> 309
 uaccugcuu uugcu 15
 <210> 310
 <211> 30
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 10
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 15
 <400> 310
 uagaacgauc cuuaccagc uuugucuggu 30
 20
 <210> 311
 <211> 30
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 25
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 <400> 311
 uagaccgauc cuuaccaac uuuguuuggu 30
 30
 <210> 312
 <211> 15
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 35
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 <400> 312
 uagccaau cuu uagcu 15
 40
 <210> 313
 <211> 20
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 45
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 <400> 313
 uaguacgau uuuucgcu 20
 50
 <210> 314
 <211> 30
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 55
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 60
 <400> 314
 uauaccuauc cuuaccagc uuuguuuggu 30
 <210> 315
 <211> 20
 <212> ARN
 65

<213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 5
 <400> 315
 uauacgcguu uuuuucgcu 20
 <210> 316
 10 <211> 30
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 15 <223> oligonucleótido sintético
 <400> 316
 uauaucauc uaaaaggcuc cgcuuugcu 30
 20 <210> 317
 <211> 30
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 25 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 <400> 317
 30 uaucaucuu gaaaauagcc aaucuuagcu 30
 <210> 318
 <211> 26
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 35 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 <400> 318
 40 uaugucuuug ucaccugcu uuugcu 26
 <210> 319
 <211> 20
 <212> ARN
 45 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 50 <400> 319
 uauuuuccc ucguuuugcu 20
 <210> 320
 <211> 20
 55 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 60 <400> 320
 ucaaacgcac cgcuuugcu 20
 <210> 321
 65 <211> 20
 <212> ARN

<213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 5
 <400> 321
 ucaaacguau cgcuucugcu 20
 <210> 322
 10 <211> 20
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 15 <223> oligonucleótido sintético
 <400> 322
 ucaaguuacu uuucuuauac 20
 20 <210> 323
 <211> 20
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 25 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 <400> 323
 30 ucaaguuacu uuuuuuauac 20
 <210> 324
 <211> 20
 <212> ARN
 35 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 <400> 324
 40 ucacagauuc ucuguuuggu 20
 <210> 325
 <211> 20
 <212> ARN
 45 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 50 <400> 325
 ucaccgauuc ucuguuuggu 20
 <210> 326
 <211> 20
 55 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 60 <400> 326
 ucaccgauuc ucuguuuggu 20
 <210> 327
 65 <211> 15
 <212> ARN

<213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 5
 <400> 327
 ucauuuuccc cuugg 15
 <210> 328
 <211> 15
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 10
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 15
 <400> 328
 uccccugcuu uugcu 15
 20
 <210> 329
 <211> 10
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 25
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 <400> 329
 ucccuuggu 10
 30
 <210> 330
 <211> 26
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 35
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 <400> 330
 uccgcaaugg acgaaagucu gacgga 26
 40
 <210> 331
 <211> 15
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 45
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 <400> 331
 uccugcuuuu gcuaa 15
 50
 <210> 332
 <211> 14
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 55
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 <400> 332
 ucgacgucga uuuu 14
 60
 <210> 333
 <211> 26
 <212> ARN
 65

<213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 5
 <400> 333
 ucgacgucga uuuucggcgc gcgccg 26
 <210> 334
 <211> 15
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 10
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 15
 <400> 334
 ucuccugcuu uugcu 15
 <210> 335
 <211> 20
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 20
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 25
 <400> 335
 ucucuuguuu uugugugucu 20
 <210> 336
 <211> 10
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 30
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 35
 <400> 336
 ucuguuuggu 10
 <210> 337
 <211> 30
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 40
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 45
 <400> 337
 ucuuccaagu aucaucaucu uuuugauac 30
 <210> 338
 <211> 26
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 50
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 55
 <400> 338
 ucuuuaaua ucuaccugcu uucgcu 26
 <210> 339
 <211> 20
 <212> ARN
 60
 65

<213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 5
 <400> 339
 uuuuuuuuu uguguguccg 20
 <210> 340
 <211> 15
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 10
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 15
 <400> 340
 uuuuuugug ugccc 15
 20
 <210> 341
 <211> 20
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 25
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 <400> 341
 ugaacuccug cuuugcuaa 20
 30
 <210> 342
 <211> 26
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 35
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 <400> 342
 ugaaggaaca ucugcuuguu uuugcu 26
 40
 <210> 343
 <211> 15
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 45
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 <400> 343
 ugaccugcuu ucgcu 15
 50
 <210> 344
 <211> 15
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 55
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 <400> 344
 ugaccugcuu uucgu 15
 60
 <210> 345
 <211> 26
 <212> ARN
 65

<213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 5
 <400> 345
 ugagaagaaa augcugugcu ucugcu 26
 <210> 346
 10 <211> 30
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 15 <223> oligonucleótido sintético
 <400> 346
 ugauuuuuau augguuuuuu uguuaagcgu 30
 20 <210> 347
 <211> 30
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 25 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 <400> 347
 30 ugcaaguuuug uaguacgcgau uuuuucgcgu 30
 <210> 348
 <211> 30
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 35 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 <400> 348
 40 ugcaaguuuug uuguacgcgau uuuuucccgu 30
 <210> 349
 <211> 15
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 45 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 50 <400> 349
 ugcgugcgu ucgcu 15
 <210> 350
 <211> 15
 55 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 60 <400> 350
 ugcucugcgu cugcu 15
 <210> 351
 65 <211> 10
 <212> ARN

<213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 5
 <400> 351
 ugcuucgcu 10
 <210> 352
 <211> 30
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 10
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 15
 <400> 352
 ugcuucuuc ugguuuugu uguaaagcgu 30
 20
 <210> 353
 <211> 10
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 25
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 30
 <400> 353
 ugcuuugcu 10
 <210> 354
 <211> 10
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 35
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 40
 <400> 354
 ugcuuugcu 10
 <210> 355
 <211> 10
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 45
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 50
 <400> 355
 ugcuuugcu 10
 <210> 356
 <211> 12
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 55
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 60
 <400> 356
 ugguguugu ug 12
 65
 <210> 357
 <211> 30
 <212> ARN

<213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 5
 <400> 357 30
 uggugauuu aauuucccc ugcuuuugcu 30
 <210> 358
 10 <211> 30
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 15 <223> oligonucleótido sintético
 <400> 358
 uggugauuu gauuucccc ugcuuuugcu 30
 20 <210> 359
 <211> 30
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 25 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 <400> 359
 30 uggugauuu uauuucccc ugcuuuugcu 30
 <210> 360
 <211> 30
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 35 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 <400> 360
 40 ugguguuuu uauuucccc ugcuuuugcu 30
 <210> 361
 <211> 30
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 45 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 <400> 361
 50 ugguguuuu uauuucccc ugcuuuugcu 30
 <210> 362
 <211> 30
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 55 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 <400> 362
 60 ugguguuuu uauuucccc ugcuuuugcu 30
 <210> 363
 <211> 30
 <212> ARN
 65

<213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 5
 <400> 363
 ugguguuuuu uaauuucccc ugcuuuugcu 30
 <210> 364
 <211> 30
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 10
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 15
 <400> 364
 uguaacauaa cucaucaucu uuuaugauac 30
 <210> 365
 <211> 26
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 20
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 25
 <400> 365
 ugucauguca agugcuuguu uuugcu 26
 <210> 366
 <211> 30
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 30
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 35
 <400> 366
 ugugucuucu uugaucuggu uguuaagcgu 30
 <210> 367
 <211> 10
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 40
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 45
 <400> 367
 uguguguccg 10
 <210> 368
 <211> 10
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 50
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 55
 <400> 368
 uguuaagcgu 10
 <210> 369
 <211> 21
 <212> ARN
 60
 65

<213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 5
 <400> 369
 uguuucucug gaaguccagu u 21
 <210> 370
 <211> 20
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 10
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 15
 <400> 370
 uguuuucucu cuuguuuggu 20
 <210> 371
 <211> 26
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 20
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 25
 <400> 371
 uguuuuuuuu uuccccugcu uuugcu 26
 <210> 372
 <211> 15
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 30
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 35
 <400> 372
 uguuuuuugug ugucu 15
 <210> 373
 <211> 20
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 40
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 45
 <400> 373
 uguuuuuucu cuuguuuggu 20
 <210> 374
 <211> 30
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 50
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 55
 <400> 374
 uguuuuuucu uugaucuggu uguuaagcgu 30
 <210> 375
 <211> 20
 <212> ARN
 60
 65

<213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 5
 <400> 375
 uuaaaggcuc cgcuucugcu 20
 <210> 376
 10 <211> 20
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 15 <223> oligonucleótido sintético
 <400> 376
 uuacagauuc ucuguuuggu 20
 20 <210> 377
 <211> 30
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 25 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 <400> 377
 30 uuaccaagca aguuucuucu cuuguuuggu 30
 <210> 378
 <211> 20
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 35 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 <400> 378
 40 uuacggauuc ucuguuuggu 20
 <210> 379
 <211> 15
 <212> ARN
 45 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 50 <400> 379
 uuacuuuuu uauac 15
 <210> 380
 <211> 15
 55 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 60 <400> 380
 uuacuuuuuu uauac 15
 <210> 381
 65 <211> 30
 <212> ARN

<213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 5
 <400> 381
 uuauaucau cuuaagcuc cgcucugcu 30
 <210> 382
 <211> 20
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 10
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 15
 <400> 382
 uuaucgaaac ucguuuugcu 20
 <210> 383
 <211> 30
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 20
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 25
 <400> 383
 uuaucguaac ucaccgauuc ucuguuuggu 30
 <210> 384
 <211> 30
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 30
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 35
 <400> 384
 uuaucguaac ucacggauuc ucuguuuggu 30
 <210> 385
 <211> 30
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 40
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 45
 <400> 385
 uuaucguaac uuacggauuc ucuguuuggu 30
 <210> 386
 <211> 30
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 50
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 55
 <400> 386
 uuaucguacc ucacagauuc ucuguuuggu 30
 <210> 387
 <211> 30
 <212> ARN
 60
 65

<213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 5
 <400> 387
 uuaucguacc uuacagauuc ucuguuuggu 30
 <210> 388
 <211> 20
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 10
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 15
 <400> 388
 uuaucuaccc ugcuuuugcu 20
 20
 <210> 389
 <211> 30
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 25
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 <400> 389
 uuauggcaaa ucaaacgcac cgcucugcu 30
 30
 <210> 390
 <211> 30
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 35
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 <400> 390
 uuauggcaaa ucaaacguau cgcucugcu 30
 40
 <210> 391
 <211> 20
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 45
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 50
 <400> 391
 uuauuaaccc ugcuuuugcu 20
 <210> 392
 <211> 20
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 55
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 60
 <400> 392
 uuauuuuuuu uuauuuuuuu 20
 <210> 393
 <211> 26
 <212> ARN
 65

<213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 5
 <400> 393
 uucaucuuaa aggcuccgcu ucugcu 26
 <210> 394
 10 <211> 26
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 15 <223> oligonucleótido sintético
 <400> 394
 uucauuuugu aucccccugcu uuugcu 26
 20 <210> 395
 <211> 30
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 25 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 <400> 395
 30 uucauuucug aaucaguacc ugcuuuugcu 30
 <210> 396
 <211> 30
 <212> ARN
 35 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 <400> 396
 40 uucauuucg aaucaguacc ugcuuuugcu 30
 <210> 397
 <211> 30
 <212> ARN
 45 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 50 <400> 397
 uucauuucg gaucaguacc ugcuuuugcu 30
 <210> 398
 <211> 30
 55 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 60 <400> 398
 uucauuuug aaucaguacc ugcuuuugcu 30
 <210> 399
 65 <211> 30
 <212> ARN

<213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 5
 <400> 399
 uuccauuuug gaucaguacc ugcuuucgcu 30
 <210> 400
 <211> 30
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 10
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 15
 <400> 400
 uuccauuuug gaucaguacc ugcuuuugcu 30
 20
 <210> 401
 <211> 30
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 25
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 <400> 401
 uucccaagca agucucuucu cuuguuuggu 30
 30
 <210> 402
 <211> 30
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 35
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 <400> 402
 uucccagaca aguuucuucu cuuguuuggu 30
 40
 <210> 403
 <211> 10
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 45
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 50
 <400> 403
 uuccccuugg 10
 <210> 404
 <211> 15
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 55
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 60
 <400> 404
 uuccccuugu ucggu 15
 <210> 405
 <211> 15
 <212> ARN
 65

<213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 5
 <400> 405
 uuccucuugu uuggu 15
 <210> 406
 <211> 15
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 10
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 15
 <400> 406
 uucgcugcuu ucgcu 15
 <210> 407
 <211> 26
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 20
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 25
 <400> 407
 uucuaagaau augcucugcu ucugcu 26
 30
 <210> 408
 <211> 26
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 35
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 40
 <400> 408
 uucucugucc aucgcuuguu uuugcu 26
 <210> 409
 <211> 20
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 45
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 50
 <400> 409
 uucuuuuuu uugugugccc 20
 <210> 410
 <211> 30
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 55
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 60
 <400> 410
 uugaacuauc cuuacccaac uuuguuuggu 30
 <210> 411
 <211> 26
 <212> ARN
 65

<213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 5
 <400> 411
 uugaauauaa uugaccugcu uucgcu 26
 <210> 412
 <211> 30
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 10
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 15
 <400> 412
 uugaucuauc cuuacccaac uuuguuuggu 30
 <210> 413
 <211> 20
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 20
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 25
 <400> 413
 uugaucuggu uguuaagcgu 20
 <210> 414
 <211> 15
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 30
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 35
 <400> 414
 uugccugcuu ucgcu 15
 <210> 415
 <211> 15
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 40
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 45
 <400> 415
 uugccugcuu uugcu 15
 <210> 416
 <211> 30
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 50
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 55
 <400> 416
 uuggauucau uuuaucucc ugcuuuugcu 30
 <210> 417
 <211> 20
 <212> ARN
 60
 65

<213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 5
 <400> 417
 uugguuuugu uguuaagcgu 20
 <210> 418
 <211> 20
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 10
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 15
 <400> 418
 uuguacgcau uuuuucccgu 20
 <210> 419
 <211> 20
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 20
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 25
 <400> 419
 uuguacgcau uuuuucgcu 20
 <210> 420
 <211> 30
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 30
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 35
 <400> 420
 uuguauuagg aaugguuuuu uugucuucgu 30
 <210> 421
 <211> 30
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 40
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 45
 <400> 421
 uuguauucau uuuaaacccc ugcuuuugcu 30
 <210> 422
 <211> 30
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 50
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 55
 <400> 422
 uuguauucau uuuaaacucc ugcuuuugcu 30
 <210> 423
 <211> 30
 <212> ARN
 60
 65

<213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 5
 <400> 423
 uugucauaa auugguuuuu uugucuucgu 30
 <210> 424
 <211> 10
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 10
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 15
 <400> 424
 uugucuucgu 10
 20
 <210> 425
 <211> 10
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 25
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 <400> 425
 uugugguca 10
 30
 <210> 426
 <211> 10
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 35
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 <400> 426
 uugugugccc 10
 40
 <210> 427
 <211> 10
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 45
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 <400> 427
 uugugugucu 10
 50
 <210> 428
 <211> 26
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 55
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 60
 <400> 428
 uuguguuugg agcgccuguu uuugcu 26
 65
 <210> 429
 <211> 20
 <212> ARN

<213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 5
 <400> 429
 uuguuguugu uguuguugu 20
 <210> 430
 <211> 24
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 10
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 15
 <400> 430
 uuguuguuuu guuguuuugu uguu 24
 <210> 431
 <211> 22
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 20
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 25
 <400> 431
 uuguuguuuu uggugguugu ug 22
 <210> 432
 <211> 26
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 30
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 35
 <400> 432
 uuguuuagaa aucccccugcu ucugcu 26
 <210> 433
 <211> 15
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 40
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 45
 <400> 433
 uuguuuuugu guguc 15
 <210> 434
 <211> 20
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 50
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 55
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> n representa a, c, g, u, t o i (inosina)
 60
 <220>
 65

<223> oligonucleótido sintético
 <400> 438
 uuuauccucc ugcuuuugcu 20
 5
 <210> 439
 <211> 30
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 10
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 <400> 439
 uuuaucauac cauagccaac uuuuucuggu 30
 15
 <210> 440
 <211> 30
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 20
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 <400> 440
 uuuaucauac cuuagccaac uuugucuggu 30
 25
 <210> 441
 <211> 10
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 30
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 <400> 441
 uuuaucauac 10
 35
 <210> 442
 <211> 20
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 40
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 <400> 442
 uuuuuuuuuu uuuuuuuua 20
 45
 <210> 443
 <211> 15
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 50
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 <400> 443
 uuuuuuuguc uucgu 15
 55
 <210> 444
 <211> 30
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 60
 <220>
 65

<223> oligonucleótido sintético
 <400> 444
 5 uuuccaaaca agucucuucu cuuguuuggu 30
 <210> 445
 <211> 15
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 10 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 <400> 445
 15 uuucucuugu cuggu 15
 <210> 446
 <211> 15
 <212> ARN
 20 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 <400> 446
 25 uuucucuugu uuggu 15
 <210> 447
 <211> 10
 <212> ARN
 30 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 35 <400> 447
 uuucuauac 10
 <210> 448
 <211> 26
 <212> ARN
 40 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 45 <400> 448
 uuuggaaaag uaccccugcu ucugcu 26
 <210> 449
 <211> 10
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 55 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 <400> 449
 60 uuugucuggu 10
 <210> 450
 <211> 10
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 65 <220>

<223> oligonucleótido sintético
 <400> 450
 uuuguguguc 10
 5
 <210> 451
 <211> 30
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 10
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 <400> 451
 uuuguguguc ucucuuguuu uugugugucu 30
 15
 <210> 452
 <211> 15
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 20
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 <400> 452
 uuuguuguua agcgu 15
 25
 <210> 453
 <211> 10
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 30
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 <400> 453
 uuuguuuggu 10
 35
 <210> 454
 <211> 15
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 40
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 <400> 454
 uuuguuuguc uucgu 15
 45
 <210> 455
 <211> 20
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 50
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 <400> 455
 uuuguuuguu uguuuguug 20
 60
 <210> 456
 <211> 15
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 65
 <220>

<223> oligonucleótido sintético
 <400> 456
 uuuguuuuuc uccgu 15
 5
 <210> 457
 <211> 15
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 10
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 <400> 457
 uuuguuuuuc uucgu 15
 15
 <210> 458
 <211> 15
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 20
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 <400> 458
 uuuguuuuuu cucgu 15
 25
 <210> 459
 <211> 20
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 30
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 <400> 459
 uuuuuuuuuu uuuuauuuua 20
 35
 <210> 460
 <211> 20
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 40
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 <400> 460
 uuuuccccug cuuuugcuaa 20
 45
 <210> 461
 <211> 16
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 50
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 <400> 461
 uuuucggcgc gcgccg 16
 60
 <210> 462
 <211> 16
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 65
 <220>

<223> oligonucleótido sintético
 <400> 462
 5 uuuucg'gcgg cgcgcg 16
 <210> 463
 <211> 10
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 10 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 <400> 463
 15 uuuucuccgu 10
 <210> 464
 <211> 10
 <212> ARN
 20 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 25 <400> 464
 uuuucucgu 10
 <210> 465
 <211> 20
 <212> ARN
 30 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 35 <400> 465
 uuuuguuuug uuuuguuuug 20
 <210> 466
 <211> 10
 <212> ARN
 40 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 45 <400> 466
 uuuuuccgu 10
 <210> 467
 <211> 10
 <212> ARN
 50 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 55 <400> 467
 uuuuucgcgu 10
 <210> 468
 <211> 10
 <212> ARN
 60 <213> Secuencia artificial
 <220>
 65

<223> oligonucleótido sintético
 <400> 468
 uuuuucggu 10
 5
 <210> 469
 <211> 10
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 10
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 <400> 469
 uuuuucuggu 10
 15
 <210> 470
 <211> 20
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 20
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 <400> 470
 uuuuuuuuu uguguguccg 20
 25
 <210> 471
 <211> 10
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 30
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 <400> 471
 uuuuugauac 10
 35
 <210> 472
 <211> 10
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 40
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 <400> 472
 uuuuuggggg 10
 45
 <210> 473
 <211> 10
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 50
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 <400> 473
 uuuuuuuauac 10
 60
 <210> 474
 <211> 18
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 65
 <220>

<223> oligonucleótido sintético
 <400> 474
 5 uuuuuucggc ggccgccg 18
 <210> 475
 <211> 11
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 10 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 <400> 475
 15 uuuuuugggg g 11
 <210> 476
 <211> 15
 <212> ARN
 20 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 25 <400> 476
 uuuuuuguaa agcgu 15
 <210> 477
 <211> 15
 <212> ARN
 30 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 35 <400> 477
 uuuuuuuguc uucgu 15
 <210> 478
 <211> 10
 <212> ARN
 40 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 45 <400> 478
 uuuuuuuuuu 10
 <210> 479
 <211> 30
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 55 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (17)..(17)
 <223> n representa ribonucleótido de timina
 60 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (19)..(19)
 <223> n representa ribonucleótido de timina
 65

5 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (23)..(24)
 <223> n representa ribonucleótido de timina

10 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (28)..(29)
 <223> n representa ribonucleótido de timina

15 <400> 479
 accgcaaaaa aacgcgnana aannaagnna 30

20 <210> 480
 <211> 33
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> oligonucleótido sintético

30 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(3)
 <223> n representa ribonucleótido de timina

35 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (10)..(12)
 <223> n representa ribonucleótido de timina

40 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (15)..(15)
 <223> n representa ribonucleótido de timina

45 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (18)..(18)
 <223> n representa ribonucleótido de timina

50 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (22)..(22)
 <223> n representa ribonucleótido de timina

55 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (27)..(28)
 <223> n representa ribonucleótido de timina

60 <400> 480
 anngaagagn nngancangg cncagannga acg 33

65 <210> 481
 <211> 24
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

70 <220>
 <223> oligonucleótido sintético

75 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (5)..(5)

<223> n representa ribonucleótido de timina
 <220>
 <221> misc_feature
 5 <222> (7)..(7)
 <223> n representa ribonucleótido de timina
 <220>
 <221> misc_feature
 10 <222> (10)..(10)
 <223> n representa ribonucleótido de timina
 <220>
 <221> misc_feature
 15 <222> (13)..(13)
 <223> n representa ribonucleótido de timina
 <220>
 <221> misc_feature
 20 <222> (15)..(15)
 <223> n representa ribonucleótido de timina
 <220>
 <221> misc_feature
 25 <222> (18)..(18)
 <223> n representa ribonucleótido de timina
 <220>
 <221> misc_feature
 30 <222> (20)..(20)
 <223> n representa ribonucleótido de timina
 <220>
 <221> misc_feature
 35 <222> (22)..(23)
 <223> n representa ribonucleótido de timina
 <400> 481
 40 caccncncan gcncngcncn cnnc 24
 <210> 482
 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 45 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 <220>
 <221> misc_feature
 50 <222> (20)..(21)
 <223> n representa ribonucleótido de timina
 <400> 482
 55 cagagcuuug gagucagcan n 21
 <210> 483
 <211> 25
 <212> ARN
 60 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 <220>
 <221> misc_feature
 65

<222> (2)..(2)
 <223> n representa ribonucleótido de timina

5

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 <223> n representa ribonucleótido de timina

10

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (10)..(10)
 <223> n representa ribonucleótido de timina

15

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (16)..(17)
 <223> n representa ribonucleótido de timina

20

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (24)..(24)
 <223> n representa ribonucleótido de timina

25

<400> 483
 cngcgngcn gcaagnnacg gaang 25

30

<210> 484
 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

35

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (20)..(21)
 <223> n representa ribonucleótido de timina

40

<400> 484
 cuggacuucc agaagaacan n 21

45

<210> 485
 <211> 25
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

50

<220>
 <223> oligonucleótido sintético

55

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (9)..(9)
 <223> n representa ribonucleótido de timina

60

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (12)..(12)
 <223> n representa ribonucleótido de timina

65

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (16)..(17)
 <223> n representa ribonucleótido de timina

<220>

<221> misc_feature
 <222> (22)..(22)
 <223> n representa ribonucleótido de timina

5 <400> 485
 gcgcgaaanc angacnaac gncag 25

<210> 486
 <211> 25
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

10

<220>
 <223> oligonucleótido sintético

15

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> n representa ribonucleótido de timina

20

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (10)..(12)
 <223> n representa ribonucleótido de timina

25

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (15)..(16)
 <223> n representa ribonucleótido de timina

30

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (24)..(24)
 <223> n representa ribonucleótido de timina

35

<400> 486
 gcnagaccgn ncccngaac accng 25

40

<210> 487
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

45

<220>
 <223> oligonucleótido sintético

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (10)..(10)
 <223> n representa ribonucleótido de timina

50

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (13)..(13)
 <223> n representa ribonucleótido de timina

55

<400> 487
 gggggacgan cgncggggg 19

60

<210> 488
 <211> 30
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

65

<220>
 <223> oligonucleótido sintético

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> n representa ribonucleótido de timina
 5

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> n representa ribonucleótido de timina
 10

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (14)..(14)
 <223> n representa ribonucleótido de timina
 15

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (17)..(17)
 <223> n representa ribonucleótido de timina
 20

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (20)..(20)
 <223> n representa ribonucleótido de timina
 25

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (23)..(24)
 <223> n representa ribonucleótido de timina
 30

<400> 488
 gnancaaaaa agangangan acnnggaaga 30

<210> 489
 <211> 14
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> oligonucleótido sintético

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (9)..(14)
 <223> n representa ribonucleótido de timina
 45

<400> 489
 gugugugunn nnnn 14

<210> 490
 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> oligonucleótido sintético

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (17)..(17)
 <223> n representa ribonucleótido de timina
 60

<400> 490
 guuguguacg ggccgngcc g 21

<210> 491

<211> 27
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 5 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 <220>
 <221> misc_feature
 10 <222> (1)..(1)
 <223> n representa ribonucleótido de timina
 <220>
 <221> misc_feature
 15 <222> (9)..(9)
 <223> n representa ribonucleótido de timina
 <220>
 <221> misc_feature
 20 <222> (12)..(12)
 <223> n representa ribonucleótido de timina
 <220>
 <221> misc_feature
 25 <222> (24)..(25)
 <223> n representa ribonucleótido de timina
 <400> 491
 30 naaggaggng anccaaccgc aggncc 27
 <210> 492
 <211> 20
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 35 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 <220>
 <221> misc_feature
 40 <222> (1)..(1)
 <223> n representa ribonucleótido de timina
 <220>
 <221> misc_feature
 45 <222> (5)..(5)
 <223> n representa ribonucleótido de timina
 <220>
 <221> misc_feature
 50 <222> (10)..(11)
 <223> n representa ribonucleótido de timina
 <220>
 <221> misc_feature
 55 <222> (14)..(14)
 <223> n representa ribonucleótido de timina
 <220>
 <221> misc_feature
 60 <222> (17)..(17)
 <223> n representa ribonucleótido de timina
 <220>
 <221> misc_feature
 65 <222> (20)..(20)

<220>
 <223> oligonucleótido sintético

5 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(22)
 <223> Enlaces internucleotídicos de fosforotioato

10 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> n representa ribonucleótido de timina

15 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> n representa ribonucleótido de timina

20 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (7)..(10)
 <223> n representa ribonucleótido de timina

25 <400> 495
 ncgncgnnnn cggcgcgcgc cg 22

30 <210> 496
 <211> 22
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> oligonucleótido sintético

40 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> n representa ribonucleótido de timina

45 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> n representa ribonucleótido de timina

50 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (7)..(10)
 <223> n representa ribonucleótido de timina

55 <400> 496
 ncgncgnnnn cggcggccgc cg 22

60 <210> 497
 <211> 24
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

65 <220>
 <223> oligonucleótido sintético

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> n representa ribonucleótido de timina

<220>

<221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> n representa ribonucleótido de timina

5

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (7)..(10)
 <223> n representa ribonucleótido de timina

10

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (12)..(12)
 <223> n representa ribonucleótido de timina

15

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (15)..(18)
 <223> n representa ribonucleótido de timina

20

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (20)..(20)
 <223> n representa ribonucleótido de timina

25

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (23)..(24)
 <223> n representa ribonucleótido de timina

30

<400> 497
 ncgncgnnnn gncgnnnngn cgnn 24

<210> 498
 <211> 24
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

35

<220>
 <223> oligonucleótido sintético

40

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> n representa ribonucleótido de timina

45

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> n representa ribonucleótido de timina

50

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (7)..(10)
 <223> n representa ribonucleótido de timina

55

<400> 498
 ncgncgnnnn guuguuuugu uguu 24

60

<210> 499
 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

65

<220>
 <223> oligonucleótido sintético

5
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> n representa ribonucleótido de timina

10
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> n representa ribonucleótido de timina

15
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (7)..(11)
 <223> n representa ribonucleótido de timina

20
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (15)..(15)
 <223> n representa ribonucleótido de timina

25
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (18)..(21)
 <223> n representa ribonucleótido de timina

30
 <400> 499
 ncgncgnnnn ncgncgnnn n 21

35
 <210> 500
 <211> 22
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

40
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético

45
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> n representa ribonucleótido de timina

50
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> n representa ribonucleótido de timina

55
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (7)..(10)
 <223> n representa ribonucleótido de timina

60
 <400> 500
 ncgncgnnnn uggugguugu ug 22

65
 <210> 501
 <211> 13
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

60
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético

65
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(5)
 <223> n representa ribonucleótido de timina

<400> 501
 nnnngugug ugu 13

5 <210> 502
 <211> 24
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> oligonucleótido sintético

15 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> n representa ribonucleótido de timina

20 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> n representa ribonucleótido de timina

25 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (7)..(10)
 <223> n representa ribonucleótido de timina

30 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (12)..(12)
 <223> n representa ribonucleótido de timina

35 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (15)..(18)
 <223> n representa ribonucleótido de timina

40 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (20)..(20)
 <223> n representa ribonucleótido de timina

45 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (23)..(24)
 <223> n representa ribonucleótido de timina

<400> 502
 nugnugn nnn gnugn n ngn ugnn 24

50 <210> 503
 <211> 22
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

55 <220>
 <223> oligonucleótido sintético

60 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> n representa ribonucleótido de timina

65 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> n representa ribonucleótido de timina

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (7)..(10)
 <223> n representa ribonucleótido de timina
 5
 <400> 503
 nugnugnannn uggugguugu ug 22
 <210> 504
 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 10
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 15
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (20)..(21)
 <223> n representa ribonucleótido de timina
 20
 <400> 504
 ugcugacucc aaagcucugn n 21
 <210> 505
 <211> 20
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 25
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 30
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (20)..(20)
 <223> n representa ribonucleótido de timina
 35
 <400> 505
 uguucuucug gaaguccagn 20
 <210> 506
 <211> 25
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 40
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 45
 <400> 506
 gagcacgaau ccuaaaccuc aaaga 25
 <210> 507
 <211> 25
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 50
 <220>
 <223> oligonucleótido sintético
 55
 <400> 507
 ucuuugaggu uuaggauucg ugcuc 25
 <210> 508
 <211> 10
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 60
 65

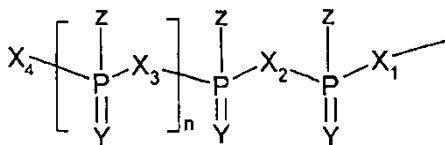
<220>
<223> oligonucleótido sintético

5 <220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> n es 5'-o-beta-gamma-metilen-trifosfato uridina

10 <400> 1
nuuuuuuuuu 10

REIVINDICACIONES

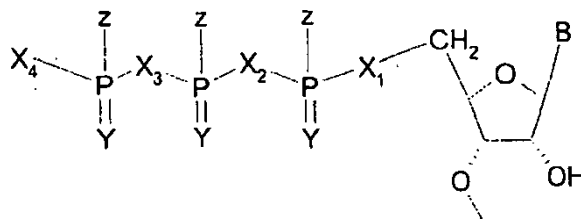
1. Un oligorribonucleótido (ORN) aislado que comprende un análogo de 5'-trifosfato proporcionado como



5 en la que

X₁ está seleccionado de O, S y NH y está ligado a un carbono 5' de un nucleótido del extremo 5' del ORN;
 X₂ está seleccionado de O, S y NH;
 cada X₃, cuando está presente, está seleccionado independientemente de O, S, NH, CH₂, CCl₂, CHF y CF₂;
 X₄ está seleccionado de OH, OR, SH, NHR, R, imidazol y Nu-O-P(Z)(Y)X₃, en las que R está seleccionado de
 10 un alquilo C₁-C₁₂ y un arilo C₆-C₁₀, y en la que Nu es un nucleósido;
 cada Y, independiente de cualquier otro, está seleccionado de O, S y NH; y
 cada Z, independiente de cualquier otro, está seleccionado de H, OH, SH, NH₂, NHR', BH₃, OPO₃H, OR' y R',
 en las que R' está seleccionado de alquilo C₁-C₁₂, alquenilo C₂-C₁₂, alquinilo C₂-C₁₂, arilo C₆-C₁₀ y alquil C₇-C₂₂-
 15 arilo; y
 n es 1;
 con la condición de que el análogo de 5'-trifosfato no sea 5'-trifosfato,
 y sales farmacéuticamente aceptables de dicho ORN.

2. Un oligorribonucleótido (ORN) aislado que comprende un extremo 5' proporcionado como



20 en la que

X₁ está seleccionado de O, S y NH;
 X₂ está seleccionado de O, S y NH;
 cada X₃ está seleccionado independientemente de O, S, NH, CH₂, CCl₂, CHF y CF₂;
 X₄ está seleccionado de OH, OR, SH, NHR, R, imidazol y Nu-O-P(Z)(Y)X₃, en las que R está seleccionado de
 25 un alquilo C₁-C₁₂ y un arilo C₆-C₁₀, y en la que Nu es un nucleósido;
 cada Y, independiente de cualquier otro, está seleccionado de O, S y NH; y
 cada Z, independiente de cualquier otro, está seleccionado de H, OH, SH, NH₂, NHR', BH₃, OPO₃H, OR' y R',
 en las que R' está seleccionado de alquilo C₁-C₁₂, alquenilo C₂-C₁₂, alquinilo C₂-C₁₂, arilo C₆-C₁₀ y alquil C₇-C₂₂-
 30 arilo; y
 B es H o es una nucleobase seleccionada de guanina, adenina, citosina, uracilo, timina e hipoxantina,
 y sales farmacéuticamente aceptables de dicho ORN.

3. Una composición farmacéutica que comprende un oligorribonucleótido aislado de la reivindicación 1 o 2, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

4. La composición farmacéutica de la reivindicación 3, que comprende además un antígeno.

35 5. Un oligorribonucleótido como se define en la reivindicación 1 o 2 para su uso en un procedimiento de potenciamiento de una respuesta inmunitaria en un sujeto, que comprende administrar, a un sujeto en necesidad de una respuesta inmunitaria potenciada, una cantidad eficaz de dicho oligorribonucleótido.

6. Un oligorribonucleótido como se define en la reivindicación 1 o 2 para su uso en un procedimiento de tratamiento de una afección seleccionada del grupo que consiste en cáncer, una afección alérgica, asma, o infección que
 40 comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de dicho oligorribonucleótido para el tratamiento de la afección.

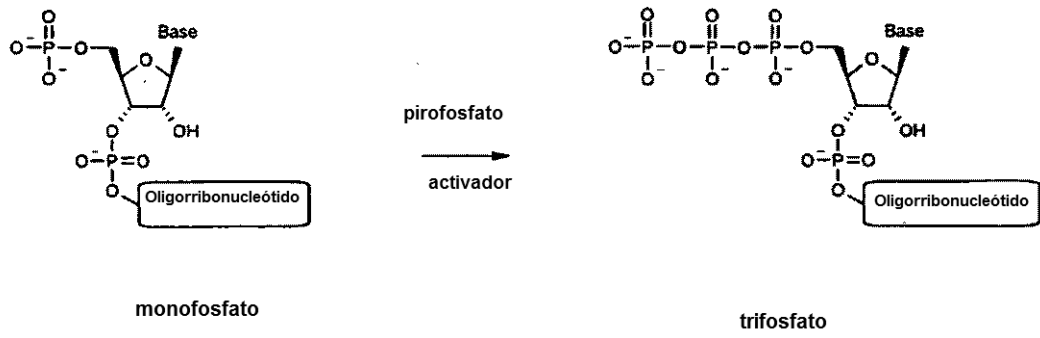


FIG. 1

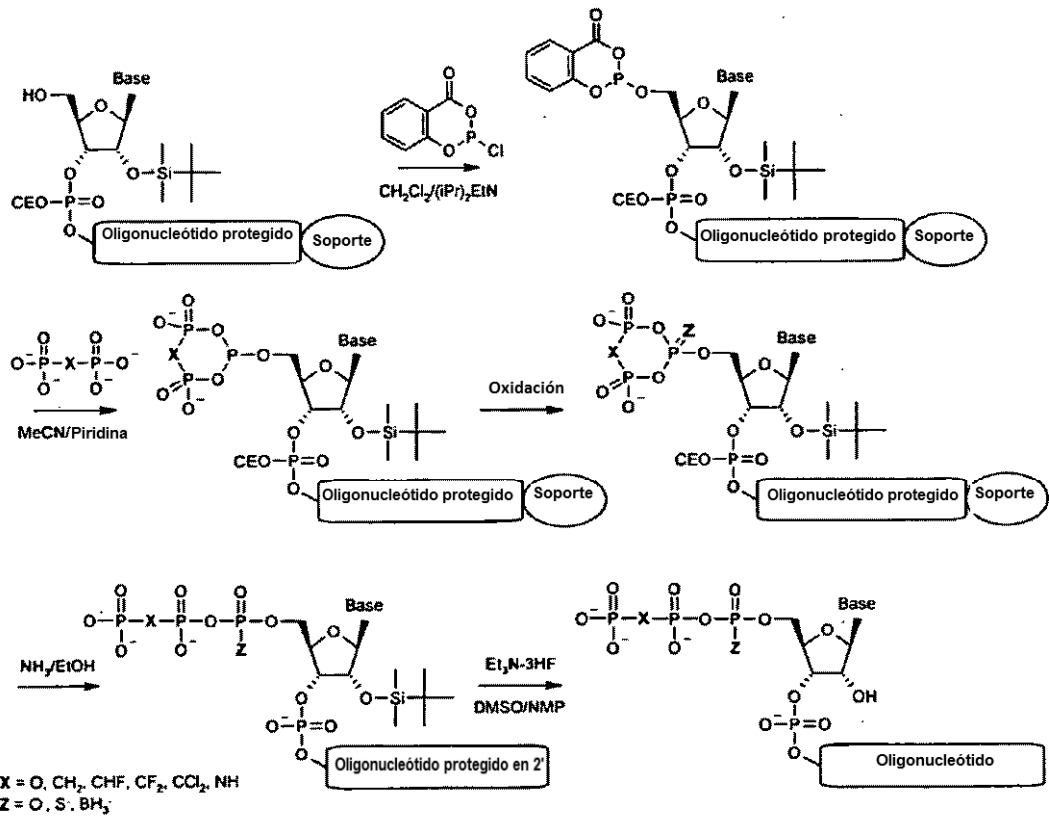


FIG. 2