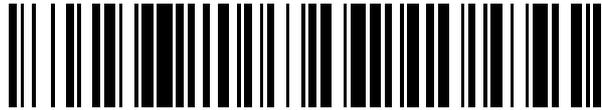


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 536 423**

51 Int. Cl.:

**C12Q 1/68**

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.01.2007 E 12154353 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.03.2015 EP 2468898**

54 Título: **Métodos basados en microARN para el diagnóstico de cáncer de próstata**

30 Prioridad:

**05.01.2006 US 756585 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**25.05.2015**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**ES 2 536 423 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Métodos basados en microARN para el diagnóstico de cáncer de próstata

5 **Apoyo del gobierno**

La presente invención fue apoyada, en su totalidad o en parte, por las Subvenciones del Proyecto de Programa N° P01CA76259, P01CA81534 y P30CA56036 del Instituto de Cáncer Nacional. El Gobierno tiene ciertos derechos en la presente invención.

10

**Antecedentes de la Invención**

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

15

20

25

30

35

Por ejemplo, el cáncer de próstata es el tumor maligno no cutáneo diagnosticado más frecuentemente entre hombres en países industrializados y, en los Estados Unidos, 1 de cada 8 hombres desarrollarán cáncer de próstata durante su vida (Simard, J. *et al.*, *Endocrinology* 143(6): 2029-40 (2002)). La incidencia del cáncer de próstata ha aumentado drásticamente durante las últimas décadas y el cáncer de próstata es ahora una causa principal de muerte en los Estados Unidos y en Europa Occidental (Peschel, R. E. y J. W. Colberg, *Lancet* 4: 233-41 (2003); Nelson, W. G. *et al.*, *N. Engl. J. Med* 349(4): 3GG-81 (2003)). Los hombres con cáncer de próstata están afectados por una reducción media de 40 % en la esperanza de vida. Si se detecta de forma temprana, antes de la metástasis y propagación local más allá de la cápsula, el cáncer de próstata puede con frecuencia curarse (por ejemplo, usando cirugía). Sin embargo, si se diagnostica después de su propagación y metástasis de la próstata, el cáncer de próstata es normalmente una enfermedad letal con tasas de curación bajas. Aunque la exploración basada en antígeno específico de próstata (PSA) ha ayudado al diagnóstico temprano del cáncer de próstata, no es ni altamente sensible ni específico (Punglia *et al.*, *N. Engl. J. Med* 349(4): 335-42 (2003)). Esto significa que se asocia con el ensayo un alto porcentaje de diagnósticos de falso negativo y falso positivo. Las consecuencias son tanto muchos casos de cánceres pasados por alto como biopsias de seguimiento innecesarias para las personas sin cáncer.

40

45

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

50

55

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

60

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

65

En los Estados Unidos, se diagnostica a más de 20.000 individuos cáncer de estómago (gástrico) cada año. La Sociedad Americana del Cáncer estima que habrá 22.710 casos nuevos de cáncer colorrectal diagnosticados en los

Estados Unidos en 2004 (Cancer Facts and Figures 2004. Atlanta, GA: American Cancer Society, 2004. Disponible en [www.cancer.org/doc-root/STT/stt\\_0\\_2004.asp](http://www.cancer.org/doc-root/STT/stt_0_2004.asp), accedida el 21 de agosto de 2005). Debido a que el cáncer de estómago puede aparecer sin síntomas, puede estar en estadios avanzados en el momento en que se realice el diagnóstico. Por tanto el tratamiento se dirige a hacer que el paciente se sienta más cómodo y a mejorar su calidad de vida.

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

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

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

Los microARN son una clase de ARN no codificantes, pequeños que controlan la expresión génica hibridando con y desencadenando la represión de la traducción o, menos frecuentemente, la degradación de una diana de ARN mensajero (ARNm). El descubrimiento y estudio de los miARN ha revelado mecanismos reguladores de genes mediados por miARN que desempeñan papeles importantes en el desarrollo de los organismos y diversos procesos celulares, tales como diferenciación celular, crecimiento celular y muerte celular (Cheng, A. M., *et al.*, *Nucleic Acids Res.* 33: 1290-1297 (2005)). Estudios recientes sugieren que la expresión aberrante de los miARN particulares puede estar implicada en enfermedades humanas, tales como trastornos neurológicos (Ishizuka, A., *et al.*, *Genes Dev.* 16: 2497-2508 (2002)) y cáncer. En particular, se ha descubierto expresión errónea de miR-16-1 y/o miR-15a en leucemias linfocíticas crónicas humanas (Calin, G. A., *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 99: 15524-15529 (2002)). Lu J. *et al.* (*Nature* 435 7043: 834-838 (2005)) describen el uso de un método de perfil de expresión de miARN citométrico que presenta un análisis de expresión sistemático de 217 miARN de mamíferos de 334 muestras, incluyendo cánceres humanos múltiples. Lu J. *et al.* descubrieron que los perfiles de miARN reflejaban el estado de diferenciación y linaje evolutivo de los tumores y observaron una regulación negativa general de los miARN en tumores en comparación con tejidos normales. Además, Lu J. *et al.* pudieron clasificar satisfactoriamente tumores mal diferenciados usando perfiles de expresión de miARN.

El documento WO 2005/118806 desvela métodos y composiciones para aislar, enriquecer y/o marcar moléculas de miARN y para preparar y usar series u otras técnicas de detección de análisis de miARN. Además, el documento WO 2005/118806 se refiere a métodos y composiciones para generar perfiles de miARN y emplear dichos perfiles para aplicaciones terapéuticas, de diagnóstico y pronóstico.

El documento WO 2005/078139 analiza la asociación entre genes de miARN y elementos cromosómicos implicados en la etiología de diferentes cánceres y sugiere que el cancer puede tratarse restaurando el nivel de expresión del gen de miR al normal.

Michael Z M *et al.* (*Molecular Cancer Research* 1 882-891 (2003)) desvelan los resultados de un estudio que investigaba posibles cambios en los niveles de miARN durante la tumorigenesis en un adenocarcinoma de colon. Michael Z M *et al.* Descubrieron que el miR-143 y el miR-145 mostraban niveles regularmente niveles reducidos de equilibrio estacionario del miARN maduro en las fases adenomatosas y cancerosas de neoplasia colorrectal.

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

**Compendio de la invención**

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

5 En consecuencia, la invención abarca métodos para diagnosticar si un sujeto tiene cáncer de próstata. En consecuencia con los métodos de la invención, los niveles de un grupo de productos génicos de miR que consisten en let-7d, miR-128a prec, miR-195, miR-203, let-7a-2 prec, miR-34a, miR-29a, miR-95, miR-197, miR-135-2, miR-187, miR-196-1, miR-148, let-7i, miR-198, miR-199a-2, miR-181b-1 prec, miR-206, miR-184 prec, miR-29a prec, 10 miR-149, miR-196-1 prec, miR-93-1, miR-223, miR-16-1, miR-101-1 prec, miR-124a-1, miR-26a-1, miR-214, miR-27a, miR-24-1, miR-106a, miR-199a-1, miR-20a, miR-218-2, miR-25, miR-191, miR-30c, miR-17-5p, miR-92-2, miR-146, miR-32, miR-29b-2, miR-181b-1 y miR-21 en una muestra de ensayo del sujeto se comparan con los niveles de los productos génicos de miR correspondientes en una muestra de control. Una alteración (por ejemplo, un aumento, una reducción) en el nivel de los productos génicos de miR en la muestra de ensayo, en relación con el nivel de los 15 productos génicos de miR correspondientes en una muestra de control, es indicativa de que el sujeto tiene cáncer de próstata.

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

20 El al menos un producto génico de miR medido en la muestra de ensayo puede seleccionarse del grupo que consiste en miR-21, miR-191, miR-17-5p y combinaciones de los mismos. De manera alternativa, el al menos un producto génico de miR medido en la muestra de ensayo se selecciona del grupo que consiste en miR-21, miR-17-5p, miR-191, miR-29b-2, miR-223, miR-128b, miR-199a-1, miR-24-1, miR-24-2, miR-146, miR-155, miR-181b-1, 25 miR-20a, miR-107, miR-32, miR-92-2, miR-214, miR-30c, miR-25, miR-221, miR-106a y combinaciones de los mismos.

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

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

35 También se describen métodos en los que el cáncer sólido es cáncer de mama y el al menos un producto génico de miR medido en la muestra de ensayo se selecciona del grupo que consiste en miR-125b-1, miR-125b-2, miR-145, miR-21 y combinaciones de los mismos. Como alternativa, el cáncer sólido es cáncer de mama y el al menos un producto génico de miR en la muestra de ensayo se selecciona del grupo que consiste en miR-21, miR-29b-2, miR-146, miR-125b-2, miR-125b-1, miR-10b, miR-145, miR-181a, miR-140, miR-213, miR-29a prec, miR-181b-1, miR-199b, miR-29b-1, miR-130a, miR-155, let-7a-2, miR-205, miR-29c, miR-224, miR-100, miR-31, miR-30c, miR-17-5p, 40 miR-210, miR-122a, miR-16-2 y combinaciones de los mismos.

45 También se describen métodos en los que el cáncer sólido es cáncer de colon y el al menos un producto génico de miR en la muestra de ensayo se selecciona del grupo que consiste en miR-24-1, miR-29b-2, miR-20a, miR-10a, miR-32, miR-203, miR-106a, miR-17-5p, miR-30c, miR-223, miR-126\*, miR-128b, miR-21, miR-24-2, miR-99b prec, miR-155, miR-213, miR-150, miR-107, miR-191, miR-221, miR-9-3 y combinaciones de los mismos.

50 También se describen métodos en los que el cáncer sólido es cáncer de pulmón y el producto génico de miR en la muestra de ensayo se selecciona del grupo que consiste en miR-21, miR-205, miR-200b, miR-9-1, miR-210, miR-148, miR-141, miR-132, miR-215, miR-128b, let-7g, miR-16-2, miR-129-1/2 prec, miR-126\*, miR-142-as, miR-30d, miR-30a-5p, miR-7-2, miR-199a-1, miR-127, miR-34a prec, miR-34a, miR-136, miR-202, miR-196-2, miR-199a-2, let-7a-2, miR-124a-1, miR-149, miR-17-5p, miR-196-1 prec, miR-10a, miR-99b prec, miR-196-1, miR-199b, miR-191, 55 miR-195, miR-155 y combinaciones de los mismos.

60 También se describen métodos en los que el cáncer sólido es cáncer pancreático y el producto génico de miR en la muestra de ensayo se selecciona del grupo que consiste en miR-103-2, miR-103-1, miR-24-2, miR-107, miR-100, miR-125b-2, miR-125b-1, miR-24-1, miR-191, miR-23a, miR-26a-1, miR-125a, miR-130a, miR-26b, miR-145, miR-221, miR-126\*, miR-16-2, miR-146, miR-214, miR-99b, miR-128b, miR-155, miR-29b-2, miR-29a, miR-25, miR-16-1, miR-99a, miR-224, miR-30d, miR-92-2, miR-199a-1, miR-223, miR-29c, miR-30b, miR-129-1/2, miR-197, miR-17-5p, miR-30c, miR-7-1, miR-93-1, miR-140, miR-30a-5p, miR-132, miR-181b-1, miR-152 prec, miR-23b, miR-20a, miR-222, miR-27a, miR-92-1, miR-21, miR-129-1/2 prec, miR-150, miR-32, miR-106a, miR-29b-1 y combinaciones de los 65 mismos.

También se describen métodos en los que el cáncer sólido es cáncer de próstata y el producto génico de miR en la muestra de ensayo se selecciona del grupo que consiste en let-7d, miR-128a prec, miR-195, miR-203, let-7a-2 prec,

miR-34a, miR-20a, miR-218-2, miR-29a, miR-25, miR-95, miR-197, miR-135-2, miR-187, miR-196-1, miR-148, miR-191, miR-21, let-7i, miR-198, miR-199a-2, miR-30c, miR-17-5p, miR-92-2, miR-146, miR-181b-1 prec, miR-32, miR-206, miR-184 prec, miR-29a prec, miR-29b-2, miR-149, miR-181b-1, miR-196-1 prec, miR-93-1, miR-223, miR-16-1, miR-101-1, miR-124a-1, miR-26a-1, miR-214, miR-27a, miR-24-1, miR-106a, miR-199a-1 y combinaciones de los mismos.

5

También se describen métodos en los que el cáncer sólido es cáncer de estómago y el producto génico de miR en la muestra de ensayo se selecciona del grupo que consiste en miR-223, miR-21, miR-218-2, miR-103-2, miR-92-2, miR-25, miR-136, miR-191, miR-221, miR-125b-2, miR-103-1, miR-214, miR-222, miR-212 prec, miR-125b-1, miR-100, miR-107, miR-92-1, miR-96, miR-192, miR-23a, miR-215, miR-7-2, miR-138-2, miR-24-1, miR-99b, miR-33b, miR-24-2 y combinaciones de los mismos.

10

El nivel del al menos un producto génico de miR puede medirse usando diversas técnicas que se conocen bien por los expertos en la materia (por ejemplo, RT-PCR cuantitativa o semicuantitativa, análisis de transferencia de Northern, detección de hibridación en solución). En una realización particular, el nivel del grupo de los productos génicos de miR se mide por transcripción inversa de ARN de una muestra de ensayo obtenida del sujeto para proporcionar un conjunto de oligodesoxinucleótidos diana, hibridando los oligodesoxinucleótidos diana con una microserie que comprenda oligonucleótidos sonda específicos de miARN para proporcionar un perfil de hibridación para la muestra de ensayo, y comparando el perfil de hibridación de la muestra de ensayo con un perfil de hibridación de una muestra de control. Una alteración en la señal del grupo de productos génicos de miARN en la muestra de ensayo en relación con la muestra de control es indicativa de que el sujeto tiene cáncer de próstata. Los oligonucleótidos diana pueden hibridarse con una microserie que comprenda oligonucleótidos sonda específicos de miARN para uno o más miARN seleccionados del grupo que consiste en miR-21, miR-17-5p, miR-191, miR-29b-2, miR-223, miR-128b, miR-199a-1, miR-24-1, miR-24-2, miR-146, miR-155, miR-181b-1, miR-20a, miR-107, miR-32, miR-92-2, miR-214, miR-30c, miR-25, miR-221, miR-106a y combinaciones de los mismos.

15

20

25

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

30

35

40

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

45

50

55

60

Esta divulgación proporciona además composiciones farmacéuticas para tratar cánceres sólidos (por ejemplo, cáncer de próstata, cáncer de estómago, cáncer pancreático, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de colon). Las composiciones farmacéuticas pueden comprender al menos un producto génico de miR aislado y un vehículo

65

farmacéuticamente aceptable. El al menos un producto génico de miR puede corresponder a un producto génico de miR que tenga un nivel de expresión reducido en células cancerosas en relación con las células de control. El producto génico de miR aislado puede seleccionarse del grupo que consiste en miR-145, miR-155, miR-218-2 y combinaciones de los mismos.

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

15 También se describen métodos para identificar un inhibidor de tumorigénesis, que comprenden proporcionar un agente de ensayo a una célula y medir el nivel de al menos un producto génico de miR en la célula. El método puede comprender proporcionar un agente de ensayo a una célula y medir el nivel de al menos un producto génico de miR asociado con niveles de expresión reducidos en cánceres sólidos (por ejemplo, cáncer de próstata, cáncer de estómago, cáncer pancreático, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de colon). Un aumento en el nivel del producto génico de miR en la célula, en relación con una célula de control adecuada, es indicativo de que el agente de ensayo es un inhibidor de tumorigénesis. El al menos un producto génico de miR asociado con niveles de expresión reducidos en células de cáncer sólido puede seleccionarse del grupo que consiste en miR-145, miR-155, miR-218-2 y combinaciones de los mismos.

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

### Breve descripción de los dibujos

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

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

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

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

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

65 La FIGURA 5 representa el factor de cambio en la expresión de miARN presentes en los distintivos de al menos

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

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

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

15 La FIGURA 7 representa transferencias de Northern que muestran regulación negativa de la expresión de miR-145 (parte superior) y regulación positiva de la expresión de miR-21 (parte inferior) en muestras de cáncer de mama (serie P y serie numerada) en relación con muestras normales. Se realizó normalización con una sonda específica de U6.

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

### 30 Descripción detallada de la invención

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

35 Como se usa en la presente memoria de forma intercambiable un "producto génico de miR", "microARN", "miR" o "miARN" se refiere al transcrito de ARN no procesado (por ejemplo, precursor) o procesado (por ejemplo, maduro) de un gen de miR. Ya que los productos génicos de miR no se traducen a proteína, la expresión "productos génicos de miR" no incluye proteínas. El transcrito génico de miR no procesado también se denomina un "precursor de miR" o "miR prec" y normalmente comprende un transcrito de ARN de aproximadamente 70-100 nucleótidos de longitud.

40 El precursor de miR puede procesarse por digestión con una RNAsa (por ejemplo, Dicer, Argonaut o RNAsa III (por ejemplo RNAsa III de *E. coli*)) en una molécula de ARN de 19-25 nucleótidos activa. Esta molécula de ARN de 19-25 nucleótidos activa también se denomina el transcrito génico de miR "procesado" o miARN "maduro".

45 La molécula de ARN de 19-25 nucleótidos activa puede obtenerse del precursor de miR mediante vías de procesamiento naturales (por ejemplo, usando células intactas o lisados celulares) o mediante vías de procesamiento sintéticas (por ejemplo, usando enzimas de procesamiento aisladas, tales como Dicer, Argonaut o RNAsa III aislada). Se entiende que la molécula de ARN de 19-25 nucleótidos activa también puede producirse directamente por síntesis biológica o química, sin haberse procesado a partir del precursor de miR. Cuando se hace referencia a un microARN en la presente memoria por nombre, el nombre corresponde a las formas tanto

50 precursoras como maduras, a no ser que se indique de otro modo.

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

Tabla 1a- Secuencias precursoras de microARN humano

Nombre del Precursor	Secuencia (5' a 3')	SEC ID N°
/el-7a-1	CACUGGGGUAUGGUAAGUAGUUAAGUUUAGUUUAGGGUCAC ACCACCACUGGGAGUAACAUAACAUCUACUGUCUUUCCU	1
/el-7a-2	AACGUG AGGUAGGUAAGUUAAGUUUAAGAAUAACAACAAG	2
/el-7a-3	GGAGUAACUGUACAGCCUCCUAGCUUCCU GGUGAGGUAUAAGUUUAUAAGUUUUGGGCCUUGCCCGCU	3
/el-7a-4	AUGGGUAUAACAUAUCUAGUUCUUCCU GUGACUGCAUGUCCAGGUUAGGUAUGUAGUUUAAGUU UAGAAUUAACAAGGGAGUAACUGUAACGCCUCCUAGUUU CCUUGGUUUGCAUAACAAC	4
/el-7b	GGCGGGUGAGGUAAGUAGUUGUUGGUAUCAGGGCAGUGA UGUUGCCUCCUGGAGUAACAUAACAACCUACUGCCUCC	5
/el-7c	UG GCAUCCGGUUGAGGUAAGUUAAGUUUUAAGUUUAACA CCUUGGAGUUAACUUAACAACCUUUAAGUUUCCUUGGAGC CCUAGGAGAGGUAAGUAGUUAAGUUUUAAGGGCAGGUAU UUUUGCCACAAGGAGUAACAUAACAACCUUGCCUCCUCCU	6
/el-7d	AGG CUAGGAAGAGGUAAGUUAAGUUAAGUUUUAAGGGCAAAGAU UUUUGCCACAAGUAAGUUAAGUUAACAACCUUGCCUCCUCCU	7
/el-7d-v1	AG CUGGCUAGGUAAGUUAAGUUAAGUUUUGGUGGGUUUGACACA UUUUGCCUCCUUGGAGUAACAUCUGCCAAAGCUACUGCCUCCUA	8
/el-7d-v2	G CCC CUGGCUAGGUAAGGUAAGUUAAGUUUUAAGGGGUAAGACCCC AAGGAGUAACAUAAGGGCCUCCUAGCUUCCUCCAGG UCAGAGGAGGUAAGUUAAGUUAAGUUUUGGGGUAAGUAGU UUUACCCUUGUACAGGAGUAACAUAACAUCUUAUUGCCUCC	9
/el-7e	CUGA CUGGAGGUAAGGUAAGUUAAGUUAAGUUUUAAGGGGUAAGU AUUUUACCCUUGUACAGGAGUAACAUAACAUCUUAUUGCCU	10
/el-7f-1	CCCUGA CUGGGGUAAGGUAAGUUAAGUUAAGUUUUAAGGGUACAUA CCCCAUCUUGGAGUAACAUAACAAGUUAACUUGCUUUUCCAC	11
/el-7f-2-1	GG UUGCCUUAUCCAGCCUAGGUAAGUUAAGUUUUAAGUUUUAAG GGUUAUUAACAACCCCGGUAACAAGGUAACAUCUUAACAAGGCC	12
/el-7f-2-2	ACUGCCUUGCCAGGAACAAGCGGC	13
/el-7g	ACUGCCUUGCCAGGAACAAGCGGC	14

<i>let-7i</i>	CUGGCUGAGGUAGUAGUUUGUCUGUUGGUCGGUUGUGACA UUGCCCGCUGUGGAGUAACUGCGCAAGCUACGCCUUGCUA G	15
<i>mir-1b-1-1</i>	ACCUACUCAGAGUACAUAUUUUUAUUAUGUACCCCAUAUGAACA UACA AUGCUAUGGAAUGUAAGAAGUAUGUAUUUUUGGUAG GC	16
<i>mir-1b-1-2</i>	CAGCUAAACAUAUUAUACCUACUCAGAGUACAUAUUUU UUUAUGUACCCAUUAUGAACAUACA AUGCUAUGGAAUGUAAAAGA AGUAUGUAUUUUUGGUAGGCAUAU GCCUGUUUGGAAACAUAUCUUUUUAUUAUGCCCAUAUGGACC UGCUAAGCUAUGGAAUGUAAGAAGUAUGUAUCUCAGGCCCGG G	17
<i>mir-1b-2</i>	UGGGAACAUAUUUUUAUUGCCCAUAUGGACCUCUUAAG CUAUGGAAUGUAAAAGAGUAUGUAUCUCA ACCUACUCAGAGUACAUAUUUUUAUUAUGCCCAUAUGAACA UACA AUGCUAUGGAAUGUAAAAGAGUAUGUAUUUUUGGUAG GC	18
<i>mir-1b</i>	UGGGAACAUAUUUUUAUUGCCCAUAUGGACCUCUUAAG CUAUGGAAUGUAAAAGAGUAUGUAUCUCA ACCUACUCAGAGUACAUAUUUUUAUUAUGCCCAUAUGAACA UACA AUGCUAUGGAAUGUAAAAGAGUAUGUAUUUUUGGUAG GC	19
<i>mir-1d</i>	UGGGAACAUAUUUUUAUUGCCCAUAUGGACCUCUUAAG CUAUGGAAUGUAAAAGAGUAUGUAUCUCA ACCUACUCAGAGUACAUAUUUUUAUUAUGCCCAUAUGAACA UACA AUGCUAUGGAAUGUAAAAGAGUAUGUAUUUUUGGUAG GC	20
<i>mir-7-1a</i>	UGGAUGUUGGCCUAUUUCUGUGUGGAAAGACUAGUGAUUUUGU UGUUUUUAAGUAACUAAAUCGACACAACAAUUCACAGUCUGCCA U AUGGCACAGGCCALUGCCUUA UUGGAUGUUGGCCUAGUUCUGUGUGGAAAGACUAGUAUUUUUG UUGUUUUUAAGUAACUAAAUCGACACAACAAUUCACAGUCUGCC AU AUGGCACAGGCCALUGCCUUA CUGGAUACAGAGUGGCCCGGUGGCCCAUCUGGAAACUUAAG UGAUUUUGUUGUUCUUAUCUGGCUACAACAAAAUCCAG UCUACCUAAUUGGUGCCAGCCAUCCGA AGAUAGAGUGGCUUGGUCUAGUGGUGUGGAAAGACUAGU G AUUUUGUUCUGAUGUACUACGACACAAGUCACAGCCG GCCUUAJAGCCAGACUCCUUGAC CGGGUUGGUUGUUUCUUUGGUUAUCUAGGCUUAGUGUGG UGUGGAGUUCUAAAAGCUAGAUAACCGAAAGUAAAAUAA CCCCA	21
<i>mir-7-1b</i>	U AUGGCACAGGCCALUGCCUUA UUGGAUGUUGGCCUAGUUCUGUGUGGAAAGACUAGUAUUUUUG UUGUUUUUAAGUAACUAAAUCGACACAACAAUUCACAGUCUGCC AU AUGGCACAGGCCALUGCCUUA CUGGAUACAGAGUGGCCCGGUGGCCCAUCUGGAAACUUAAG UGAUUUUGUUGUUCUUAUCUGGCUACAACAAAAUCCAG UCUACCUAAUUGGUGCCAGCCAUCCGA AGAUAGAGUGGCUUGGUCUAGUGGUGUGGAAAGACUAGU G AUUUUGUUCUGAUGUACUACGACACAAGUCACAGCCG GCCUUAJAGCCAGACUCCUUGAC CGGGUUGGUUGUUUCUUUGGUUAUCUAGGCUUAGUGUGG UGUGGAGUUCUAAAAGCUAGAUAACCGAAAGUAAAAUAA CCCCA	22
<i>mir-7-2</i>	U AUGGCACAGGCCALUGCCUUA CUGGAUACAGAGUGGCCCGGUGGCCCAUCUGGAAACUUAAG UGAUUUUGUUGUUCUUAUCUGGCUACAACAAAAUCCAG UCUACCUAAUUGGUGCCAGCCAUCCGA AGAUAGAGUGGCUUGGUCUAGUGGUGUGGAAAGACUAGU G AUUUUGUUCUGAUGUACUACGACACAAGUCACAGCCG GCCUUAJAGCCAGACUCCUUGAC CGGGUUGGUUGUUUCUUUGGUUAUCUAGGCUUAGUGUGG UGUGGAGUUCUAAAAGCUAGAUAACCGAAAGUAAAAUAA CCCCA	23
<i>mir-7-3</i>	U AUGGCACAGGCCALUGCCUUA CUGGAUACAGAGUGGCCCGGUGGCCCAUCUGGAAACUUAAG UGAUUUUGUUGUUCUUAUCUGGCUACAACAAAAUCCAG UCUACCUAAUUGGUGCCAGCCAUCCGA AGAUAGAGUGGCUUGGUCUAGUGGUGUGGAAAGACUAGU G AUUUUGUUCUGAUGUACUACGACACAAGUCACAGCCG GCCUUAJAGCCAGACUCCUUGAC CGGGUUGGUUGUUUCUUUGGUUAUCUAGGCUUAGUGUGG UGUGGAGUUCUAAAAGCUAGAUAACCGAAAGUAAAAUAA CCCCA	24
<i>mir-9-1</i>	U AUGGCACAGGCCALUGCCUUA CUGGAUACAGAGUGGCCCGGUGGCCCAUCUGGAAACUUAAG UGAUUUUGUUGUUCUUAUCUGGCUACAACAAAAUCCAG UCUACCUAAUUGGUGCCAGCCAUCCGA AGAUAGAGUGGCUUGGUCUAGUGGUGUGGAAAGACUAGU G AUUUUGUUCUGAUGUACUACGACACAAGUCACAGCCG GCCUUAJAGCCAGACUCCUUGAC CGGGUUGGUUGUUUCUUUGGUUAUCUAGGCUUAGUGUGG UGUGGAGUUCUAAAAGCUAGAUAACCGAAAGUAAAAUAA CCCCA	25
<i>mir-9-2</i>	U AUGGCACAGGCCALUGCCUUA CUGGAUACAGAGUGGCCCGGUGGCCCAUCUGGAAACUUAAG UGAUUUUGUUGUUCUUAUCUGGCUACAACAAAAUCCAG UCUACCUAAUUGGUGCCAGCCAUCCGA AGAUAGAGUGGCUUGGUCUAGUGGUGUGGAAAGACUAGU G AUUUUGUUCUGAUGUACUACGACACAAGUCACAGCCG GCCUUAJAGCCAGACUCCUUGAC CGGGUUGGUUGUUUCUUUGGUUAUCUAGGCUUAGUGUGG UGUGGAGUUCUAAAAGCUAGAUAACCGAAAGUAAAAUAA CCCCA	26
<i>mir-9-3</i>	U AUGGCACAGGCCALUGCCUUA CUGGAUACAGAGUGGCCCGGUGGCCCAUCUGGAAACUUAAG UGAUUUUGUUGUUCUUAUCUGGCUACAACAAAAUCCAG UCUACCUAAUUGGUGCCAGCCAUCCGA AGAUAGAGUGGCUUGGUCUAGUGGUGUGGAAAGACUAGU G AUUUUGUUCUGAUGUACUACGACACAAGUCACAGCCG GCCUUAJAGCCAGACUCCUUGAC CGGGUUGGUUGUUUCUUUGGUUAUCUAGGCUUAGUGUGG UGUGGAGUUCUAAAAGCUAGAUAACCGAAAGUAAAAUAA CCCCA	27
<i>mir-10a</i>	U AUGGCACAGGCCALUGCCUUA CUGGAUACAGAGUGGCCCGGUGGCCCAUCUGGAAACUUAAG UGAUUUUGUUGUUCUUAUCUGGCUACAACAAAAUCCAG UCUACCUAAUUGGUGCCAGCCAUCCGA AGAUAGAGUGGCUUGGUCUAGUGGUGUGGAAAGACUAGU G AUUUUGUUCUGAUGUACUACGACACAAGUCACAGCCG GCCUUAJAGCCAGACUCCUUGAC CGGGUUGGUUGUUUCUUUGGUUAUCUAGGCUUAGUGUGG UGUGGAGUUCUAAAAGCUAGAUAACCGAAAGUAAAAUAA CCCCA	28

miR-10b	CCAGAGGUUGUAACGUUGUCUAUAUAUACCCUUGUAGAACCGA AUUUGUGUGUAUCCGUUAUGUCACAGAUUCGAUUCUAGGGG AAUAUUGGUGGUAUGGAAAACUUA	29
miR-15a-2	GC CGGAUUGUGUUAAAAAUAUAAACCUUGGAGUAAAG UAGCAGCAUAUUGGUUUGGUUUUUGAAAAGGUGCAGGC CAUULUGUGGCUCAAAAUAAC CCUUGGAGUAAAGUAGCAGCACAUAAUUGGUUUGGUAUUUG AAAAGGUGCAGGCCAUUUGUGGUGCCUCAAAAUAACAAGG CUGUAGCAGCACAUUGGUUACUUGCUACAGUCAAGAUCC GAAUCAUUAUUGGUGCUAG	30
miR-15a	UUAGGAAUUCU UUAGGCCUUAAGUACUGUAGCAGCACAUUGGUUUGGUAUUUG GCUACAGUCAAGUGGCAUUAUUUUUGGUGCUUAGAAA UUAGGAAUUCU	31
miR-15b-1	GUCAGCAGGUGCCUAGCAGCACGUAUAUUGGCGUUAAGAU UCUAAAUAUUCUCCAGUAUUAACUGUGGUGGUGAAUAAAGG ULGAC	32
miR-15b-2	UUCCACUCUAGCAGCACGUAUAUUGGCGUAGUGAAUAU AUUAUAAACCAUAUUAUUGGUGGUGGUUUGGUGGAC GCAGUGCCUAGCAGCACGUAUAUUGGCGUUAAGAUUCUA AAUAUUCUCCAGUAUAUUGGUGGUGGUAAGGU GUCAGAAUAUGUCAAAUGGCUUACAGUGCAGGUAGUUAU GUGCAUUCUAGCAGGUAAGCACUUGUAGCAUUAUGGUGAC UGUUAAGGUGCAUCUAGCAGUAUAGUAAUAGAUUAGC AUCUACUGCCUAAAGUGGUGGUGGCA UUUUUUAUAGGUGCAUCUAGUGCAGUAUUGGAAAGUAGAU UAGCAUCUAGGCGUAAGUGGUGGUGGUAAGAA GCAGUCUUGUUAAGUUUGCAUAGUUGCAUACAAGAA UGUAGUUGGCAAAUUAUGCAAAACUGALGGUGGCGUGC CAGUCCUGUUAAGUUUGCAUAGUUGCAUACAAGAAAU GUAUUGGCAAAUUAUGCAAAACUGALGGUGGCGUG CACUGUUAUGGUUAUUGCAGGUUUGCAUCCAGGUGUG UGAUUUCUGGUGGCAAAUCCAGCAAAACUGGUGGUA GUG	33
miR-16-1	ACAUUGCUUAUUAUUAUUGGCGUUAAGUUAUUCAGC GUAUAUUGUAUUGGCGUGGCAAAUCCAGCAAAACUGA ULUGUAUUGU	34
miR-16-2	UUUAUGGUUAUUGGCGUUAAGUUAUUCAGC UUUAUGGUUAUUGGCGUUAAGUUAUUCAGC UUUAUGGUUAUUGGCGUUAAGUUAUUCAGC UUUAUGGUUAUUGGCGUUAAGUUAUUCAGC	35
miR-16-13	UUUAUGGUUAUUGGCGUUAAGUUAUUCAGC UUUAUGGUUAUUGGCGUUAAGUUAUUCAGC UUUAUGGUUAUUGGCGUUAAGUUAUUCAGC UUUAUGGUUAUUGGCGUUAAGUUAUUCAGC	36
miR-17	UUUAUGGUUAUUGGCGUUAAGUUAUUCAGC UUUAUGGUUAUUGGCGUUAAGUUAUUCAGC UUUAUGGUUAUUGGCGUUAAGUUAUUCAGC UUUAUGGUUAUUGGCGUUAAGUUAUUCAGC	37
miR-18	UUUAUGGUUAUUGGCGUUAAGUUAUUCAGC UUUAUGGUUAUUGGCGUUAAGUUAUUCAGC UUUAUGGUUAUUGGCGUUAAGUUAUUCAGC UUUAUGGUUAUUGGCGUUAAGUUAUUCAGC	38
miR-18-13	UUUAUGGUUAUUGGCGUUAAGUUAUUCAGC UUUAUGGUUAUUGGCGUUAAGUUAUUCAGC UUUAUGGUUAUUGGCGUUAAGUUAUUCAGC UUUAUGGUUAUUGGCGUUAAGUUAUUCAGC	39
miR-19a	UUUAUGGUUAUUGGCGUUAAGUUAUUCAGC UUUAUGGUUAUUGGCGUUAAGUUAUUCAGC UUUAUGGUUAUUGGCGUUAAGUUAUUCAGC UUUAUGGUUAUUGGCGUUAAGUUAUUCAGC	40
miR-19a-13	UUUAUGGUUAUUGGCGUUAAGUUAUUCAGC UUUAUGGUUAUUGGCGUUAAGUUAUUCAGC UUUAUGGUUAUUGGCGUUAAGUUAUUCAGC UUUAUGGUUAUUGGCGUUAAGUUAUUCAGC	41
miR-19b-1	UUUAUGGUUAUUGGCGUUAAGUUAUUCAGC UUUAUGGUUAUUGGCGUUAAGUUAUUCAGC UUUAUGGUUAUUGGCGUUAAGUUAUUCAGC UUUAUGGUUAUUGGCGUUAAGUUAUUCAGC	42
miR-19b-2	UUUAUGGUUAUUGGCGUUAAGUUAUUCAGC UUUAUGGUUAUUGGCGUUAAGUUAUUCAGC UUUAUGGUUAUUGGCGUUAAGUUAUUCAGC UUUAUGGUUAUUGGCGUUAAGUUAUUCAGC	43
miR-19b-13	UUUAUGGUUAUUGGCGUUAAGUUAUUCAGC UUUAUGGUUAUUGGCGUUAAGUUAUUCAGC UUUAUGGUUAUUGGCGUUAAGUUAUUCAGC UUUAUGGUUAUUGGCGUUAAGUUAUUCAGC	44
miR-19b-X	UUUAUGGUUAUUGGCGUUAAGUUAUUCAGC UUUAUGGUUAUUGGCGUUAAGUUAUUCAGC UUUAUGGUUAUUGGCGUUAAGUUAUUCAGC UUUAUGGUUAUUGGCGUUAAGUUAUUCAGC	45
miR-20 (miR-20a)	UUUAUGGUUAUUGGCGUUAAGUUAUUCAGC UUUAUGGUUAUUGGCGUUAAGUUAUUCAGC UUUAUGGUUAUUGGCGUUAAGUUAUUCAGC UUUAUGGUUAUUGGCGUUAAGUUAUUCAGC	46

<i>mir-21</i>	UUGCGGUAAGCUUAUCAGACUGAUGUUGACUCUUGAUAUCA UGGCAACACACAGUCGALGGGCUUUGAGCA	47
<i>mir-21-17</i>	ACCUUGCGGGUAGCUUAUCAGACUGAUGUUGACUGUUGAAU CUAUGGCAACACAGUCGALGGGCUUUGAGCAUUG GGCUGAGCCGCAGUAUUCUUCAGUGGCAAGCUUUAUGUCCU GACCCAGCUAAAGCUGCCAGUUGAAAGAAACUUGUCCUCUGC	48
<i>mir-22</i>	C	49
<i>mir-23a</i>	GGCCGGCUGGGGUUCCUGGGGAUGGAUUUGUCCUGUCAC AAAUACAUUGCCAGGGAUUUCACCCGACC	50
<i>mir-23b</i>	CUCAGGUCUCUGGCGUUGGGUCCUGGCAUGCUGAUUUG UGACUUAAGAUUA AA AUACA AUUGCCAGGGAUUA CCACGCAA CCACGACCUUGGC	51
<i>mir-23-19</i>	CCACGCGCUGGGGUUCCUGGGGAUGGAUUUGUCCUG UCACAAUACAUUGCCAGGGAUUUCACCCGACCCUGA	52
<i>mir-24-1</i>	CUCGGUGCCUACUGAGCUUAUCAGUUCUCAUUAUACACA CUGGCUACAUUCAGCAGGAACAGGAG	53
<i>mir-24-2</i>	CUCUGCCUCCGUGCCUACUGAGCUGAAACACAGUUGGUUUG UGUACAUUGGCUACAUUCAGCAGGAACAGGG	54
<i>mir-24-19</i>	CCUUGGCUUCGCCUCCCGUGCCUACUGAGCUGAAACACAGU UGGUUUGUUAUCUUGGCUACUUCAGCAGGAACAGGGG	55
<i>mir-24-9</i>	CCUCCGGUGCCUACUGAGCUGAUAUCAUUCUCAUUUACA CACUGGUCAGUUCAGCAGGAACAGCAUC	56
<i>mir-25</i>	GGCCAGUUGAGAGCGGGAACUUGGGCAUUGCUGGACGC UGCCUUGGC AUUGCACUUGUCUGGUCGACAGUGCCGGCC	57
<i>mir-26a</i>	AGGCCUGGCCUUGUCAAAGUAAUCCAGGAUAGGCUUGCAG GUCCCAUUGGCCUUCUUGGUUAUCUUGCACGGGGACCGGGC	58
<i>mir-26a-1</i>	CU GUGCCUCUUCUCAAAGUAAUCCAGGAUAGGCUUGCAGGUCCC	59
<i>mir-26a-2</i>	AAUGGGCCUUAUUCUUGGUUAUUGCACGGGGACGC GGCUGGCUUGAUUCAAAGUAAUCCAGGAUAGGCUUUAUCA UUCUGAGGCCUUAUUCUUGAUUAUCUUGUUCUGGAGGCAGCU CCGGGACCCAGUUAAGUAAUUCAGGAUAGGUUGUGUGUGU CCAGCCUUGUUCUUAUUCUUGGCUUGGGGACCGG	60
<i>mir-26b</i>	CUGAGGACGGGCUUAGCUGUUGUAGCAGGGUCCACACC AAGUCUGUUAACAAGUGGCUAAGUUCGCCCCACAG	61
<i>mir-27a</i>	AGGUCAGAGCUUAAGCUGAUGGUAAACAGAUUUGGUUCC GCUUUGUUAACAGUGGCUAAGUUCUGCACCU	62
<i>mir-27b-1</i>	ACCUCUUAACAAGGUGCAAGCUUAGCUUGGUUGGUAACAG UGAUUGGUUUCGGCUUUGUUCACAGUGGCUAAGUUCUGCAC	63
<i>mir-27b-2</i>	UGAAGAGAAGGUG CCUGAGGACAGGGCUUAGCUGUUCUUGAGCAGGGUCCACAC	64
<i>mir-27-19</i>	CAAGUCUGUUAUCAGUGGCUAAGUUCGCCCCCGG	65



miR-34-a	GGCCAGCUGAGUGUJUJUUTUGGCAGUGUJUUAAGCUGGUUG UUGUGAGCAUAAGAAAGCAACACAGCAAGUAUACUGCCC UAGAAUGUCUGCAGUUGUGGGGCC	83
miR-34-b	GUGGUUACAALCAUAACCCACUGCCAUCAAAAACAAGGCAC AGUCUAGUUAAGGCAUGUAGUAGUAGUAGUAGUAGUAGU	84
miR-34-c	ACCAUACAUAAACACACAGGCCAGGUAAAAAGAUU UCAGAUAUAAGUCAAAGUGUCUACAGUGCAGGAGUAGUAUG	85
miR-91-13	UGCAUCUACUGCAGUGAAGGCACUUGUAGUAGUAGUAGUAGU CUUUCACACAGGUGGGAUUGGUCUUGGUAUUGGUAUUGG	86
miR-92-1	UAUGGUUUGCACUUGUCCGGCUUGUAGUUGG UCAUCCUGGUGGGGAUUUUUUUGCAUAUAUUUGUUUAUA	87
miR-92-2	UAAAGUUAUUGCACUUGUCCGGCCUGUGGGAAGA CUGGGGCUCCAAAGUGCUGUUGCGCAGGUAGUGUGAUUAC	88
miR-93-1 (miR-93-2)	CCAACUACUGCUGAGCUAGCACUUCUCCGAGCCCGG AACACAGUGGGCACUCAAUAUUGUUGUUAUUGAAUUGC	89
miR-95-4	GUUACAUUACAAGGUAUUUUUUGAGCACCCACUCUGUG UGGCCGAUUUUGGCACUAGCACAUUUUUGUUGUUGUCUCUC	90
miR-96-7	GCUCUGAGCAAUUUGCAGUGCCAAUUAUGGAAA GUGAGGCACUGUAACAUCUCCGACUGGAAAGCUGUGAAGCA	91
miR-97-6 (miR-30*)	CAGUUGGCUUUCAGUUGGUAUUUGGUAUUUGGUAUUUG GUGAGGUAGUAAAGUUGUUGUUGGUAUUUGGUAUUUG	92
miR-98	GCCCAAUJAGAAGALUACUUAACAACUUAUACUUAUUC GGCACCCAGCCGUAAGAACCGACUUGCGGGCCUUCGCCGCAC	93
miR-99b	ACAAGCUCUGUUGUGGUCUGUC CCAUUGGCUAUAAACCGUAGAUCCGUAUUUGGUGAAGUG	94
miR-99a	GACCGCAAGCUGGCUUUAUUGGUAUUUGGUAUUUGGUA AAGAGAAAGUAUUGAGGCUUGUUGCCACAACCCGUAAGAU	95
miR-100-1/2	CCGAACUUGUGUAUUAGUCCGCACAAGCUUGUAUCUAAGG UAUGUGUUGUAGGCAUUCAC	96
miR-100-11	CCUGUCCACAACCCGUAAGUCCGAAUUGUGGUAUUAGU CCGCACAAGCUGUUAUUAAGGUAUUGUUGUAGG	97
miR-101-1/2	AGGCUGCCUGGCUACAGUUAUACAGUGGUAUUUGGUAUU UCUAAAAGGUACAGUACUGUAGUAAACUGAAGGAGGCCAU	98
miR-101	CUUACCUUCCAUACAGAGGAGCCUAC UCAGUUAUCACAGUGCUGUUGUCCAUUCUAAAGGUACAG UACUGUUAACUGA	99
miR-101-1	UGCCUUGGCUACAGUUAUCACAGUCCUGAUGCUGUUAUCUA AAGGUACAGUACUGUUAUAACUGAAGGAGGCCA	100
miR-101-2	ACUGUCUUUUUCGGUUAUCUAGGUAUCCGUAUUCU GAAAGGUACAGUACUGUUAUACUGAAGAAUGGUGGU	101

miR-101-9	UGUCCUUUUCGGUUAUCAUGGUACCGAUGCUUAUAUCUGA AAGUACAGUACUGUGAUAAACUGAAGAAUGGUG	102
miR-102-1	CUUCUGGAAGCUGGUUUCACAUUGGUGGUUUAGAUUUUCCAU CUUUGUAUCUAGCACCAUUUGAAUUCAGUGUUUAGGAG CUUCAGGAAGCUGGUUUCAUUAGGUGGUUAGAUUUAAUAG	103
miR-102-7.1 (miR-102-7.2)	UGAUUGUAGCACCACAUUUGAAUUCAGUUCUUGGGGG UUUGCUUUCAGUCUUUACAGUUGCUUGUAGCAUUA GGUCAAACAACAUUGUACAGGGCUUUGAAAGAACCA	104
miR-103-2	UACUGCCUCCGGUUUUUACAGUGCUUUGUUGCAUUG GAUCAAAGCAGCAUUGUACAGGGUUAUGAAGGCAUUG	105
miR-103-1	AAUGUCAGACAGCCCAUCGACUGGUGUUGCCAUGAGAUUA ACAGUACAUCAGUCUGUAAGUACCCCGACAAGG	106
miR-104-17	UGUGCAUCGUGGUCAAUUGCAGACUCCUGUGGUGGUGCU CALGCCACCAGGALUUUGAGCAUGUGCUACGGUGUCUA UGUGCAUCGUGGUCAAUUGCAGACUCCUGUGGUGGUGCU	107
miR-105-1	UAUGCACCAAGGUGUUGAGGCAUGUUCUUGGUGUUA CCUUGGCCAUGUAAAAGUGCUACAGGUCAGGUAUCUUUUG	108
miR-105-2	AGAUUAUCUGCAUUGAAGCAUCUUAUUAUUAUUAUUAUUA CCUUGGCCUAAAGUUCUGACAGGUCAGUACAGUAGUUGUCUC	109
miR-106-a	UCCUGUACCCGACUGUGGUUACUUGUCCUCCAGCAGG CUCUCUCUUCAGCUUUAUUAUUAUUAUUAUUAUUAUUAUUA	110
miR-106-b	GAGUUAAGCAGCAUUGUACAGGGCUUUAUUAUUAUUAUUA ACACUGCAAGAAACAUAAGAUUUUUAAGGGCAUUAUUAUUA	111
miR-107	AGUCAGAAAACACAGCUGCCUCAAAGUCCUUAUUUUUU UGUGU	112
miR-108-1- small	ACUGCAAGGCAUAUAGGAUUUUUAGGGCAUUAUUAUUAUUA GAUUGGAAACACAUUGCCUCCAAAGUCCUUAUUUU CCUUAAGCAGAGCUGUGGAGUGUGACAALUGUUGUUGUUA	113
miR-108-2- small	AACUAUCAAACGCCAUUAUUAUUAUUAUUAUUAUUAUUAUUA C	114
miR-122a-1	AGCUGGAGUGUGACAUAUGGUUUUUGUCCAAACUAUCAA ACGCCAUUAUACACUAAAUAGCU	115
miR-122a-2	ACAUUAUUACUUUUGGUACCGGUGUGACAUUUAACUUGU ACCGUGAUUAUUAUGCGC	116
miR-123	AGGCCUCUCUCCCGUUCACAGCGGACCUUGAUUUAAUUA UCCAUACAUAUUAAGGCACGGUGUAGUUGCAAGAAUUGGGCU	117
miR-124a-1	G	118
miR-124a-2	AUCAAGAUUAAGGGCUCUCUCCUGUUCACAGCGGACCU UGAUUUUAUUGUUAACAUAUUAAGGCACCGGUGAAUUGCCAAG AGCGGAGCCUAGCGGUGCACUUGAAG	119

<i>mir-124a-3</i>	UGAGGGCCCCUCUGCGGUUUCACAGCGGACCUUGAUUUAAUG UCUUAACAUAAGGCACGGCGUAUUGCCAAAGAGAGCGGCC UCC	120
<i>mir-124a</i>	CUCUGGUGUUCACAGCGGACCUUGAUUUAAUUGUCUAUACAA UUAAAGGCACGGGUGAUAUUGCCAAAGAG	121
<i>mir-124b</i>	CUCUCGUGUUCACAGCGGACCUUGAUUUAAUUGUCUAUACAAU UAAAGGCACGGGUGAUAUUGCCAAAGAG	122
<i>mir-125a-1</i>	UGCCAGUCUCUAGGUCCUGAGACCCUUUAACCUUGAGGAC AUCCAGGGUCACAGGGUGAGGUUCUUGGGAGCCUGGGUCUUGG CC	123
<i>mir-125a-2</i>	GGUCCUCUGAGACCCUUUAACCUUGAGGACAUCCAGGGUCAC AGGUGAGGUUUCUUGGGAGCCUUGG	124
<i>mir-125b-1</i>	UGCCUCUCUCACAGUCCUCUGAGACCCUUAACUUGUGAUGUUUA CCGUUUAAAUCCAGCGGUAUUGGUCUUGGGAGCUGCGGAGUCG UGCU	125
<i>mir-125b-2</i>	ACCAGACUUUUCUAGUCCUCUGAGACCCUUAACUUGUGAGGUA UUUUAUAACAUCACAAAGUCAGGCUUCUUGGGACCUAGGGCGGA GGGA	126
<i>mir-126-1</i>	CGCUGGGACGGGACAUUAUUAUUUUUGGUACGGCUGUGAC ACUUCAAACUUGUAACCGUGAUAUAUUGCCCGGUCCACCGGC	127
<i>mir-126-2</i>	A ACAUUAUAUUUUGGUACGGCUGUGACACUUCUUAACUUGU ACCGUGAGUAUAUUGCGC	128
<i>mir-127-1</i>	UGUGAUCACUGUCUCCAGCCUGUGAGGUCACAGGGCUCUG AUUCAGAAAGAUCAUCGGAUCCGUCUGAGGUUGGCUUGGUCGG AAGUUCAUCAUC	129
<i>mir-127-2</i>	CCAGCCUGGUGAAGGUCACAGGGGCUUGAUUCAGAAAGAUA UCCGUAUCCGUCUGAGGCUUGGCUUGGUGG	130
<i>mir-128a</i>	UGAGCUGUUGAUUCGGGGCCGUAAGCACUUCUGAGAGGUUU ACAUUUCACAGUGAACCGUCUCUUUUUUCAGGUCUUC	131
<i>mir-128b</i>	GCCCCGACCCACUCUGGACAGGGGAGGGGGCCGAUACACU GUACGAGAGUGAUAAGGUCUCACAGUGAACCGGUCUCUUU UCCCUACUGUUCACACUCCUUAUUGG	132
<i>mir-128</i>	GUUGAUUCGGGGCCGUAAGCACUUCUGAGAGGUUAUUAUUU CUCACAGUGAACCGGUCUCUUUUUUCAGC	133
<i>mir-129-1</i>	UGGAUCUUUUUUGGGUCUGGGCUGGUGUCCUCUCAACAAGU AGUCAGGAAAGCCUUUACCCAAAAGUUAUCUA	134
<i>mir-129-2</i>	UGCCUUCGGAUUCUUUUUGGGUCUGGGUCUGGUCUUAUCAU AACUCAUAAGCCGGAAGCCCUUAACCCCAAAAAGCAUUUUGCGG AGGGCG	135





<i>mir-145-1</i>	CACCUUGUCUCACGGUCCAGUULUCCAGGAUCCUUAAGA UGCUAAGAUGGGGAUCCUGGAAAUACUGUUCUUGAGGUCAU GGUU	170
<i>mir-145-2</i>	CUCACGGUCCAGUULUCCAGGAUCCUUAAGAU GGGAUUCUGGAAAUACUGULUCUGAG	171
<i>mir-146-1</i>	CCGAUGUGAUCUCCAGCAGUUGAGAAACUGAUGGGUU GUGUCAGUGUCAGACCUUGAAAUUCAGUUCUUCAGCUGGGA UAUCUUGUUAUGU	172
<i>mir-146-2</i>	AGCUUGAGAACUGAAUCCAUUGGGUUGUCAGUGUCAGAC CUGGAAAUUCAGUUCUUCAGCU	173
<i>mir-147</i>	AAUCUAAAGACAACAUUCUGCACACACACAGACUUGGAA GCCAGUGUGGAAAUUGCUUCUGCUAGAUU	174
<i>mir-148a</i> ( <i>mir-148</i> )	GAGCCAAAGUUCUGAGACUCCGACUCUGAGUAUGAUGAA GUAGUGCACUACAGAAAUUGUCUC	175
<i>mir-148b</i>	CAAGCACGAUAAGCAUUGAGGUGAAGUUCUGUUAUACUC AGGCUUGGGUCUCUGAAAGUACAGUGCAUCACAGAACUUGU CUCGAAAGUUCUA	176
<i>mir-148b</i> - <i>small</i>	AAGCACGAUAGCAUUGAGGUAAGUUCUUAUUAACUCA GGCUGGGUUCUGGAAAGUACAGUGCAU	177
<i>mir-149-1</i>	GCCGGCCCGAGCUCUGGUCUCCGUGUUCACUCCGUGCUU GUCCGAGGAGGAGGAGGACGGGGGUCUGUGGGGACG UGGA	178
<i>mir-149-2</i>	GCUCUGGUCUCCGUGUUCUACUCCGUGUUCUGGAGGAGG GAGGAGGGAC	179
<i>mir-150-1</i>	CUCCCAUGGCCUUGUUCUCCAAACUUGUACAGUGUGGGC UCAGACUUGUACAGGCUUGGGGACAGGACUUGGGGAC	180
<i>mir-150-2</i>	CCUUGUCCCAACCUUGUACAGUGGUCUGGGUCAGACCCUG GUACAGGCCUUGGGGACAGG	181
<i>mir-151</i>	UUUCCUCCUCCGAGGAGUACAGUUAUUAUUCUUAUC CCUACUAGACUGAAGCUCUUGAGGACAGG	182
<i>mir-151-2</i>	CCUGUCCUCAAGGAGCUACAGUUAAGUAGGGAUGAGACUA CUAGACUGUAGUUCUUGAGGACAGG	183
<i>mir-152-1</i>	UGUCCUCCCGCCGAGUUCUGUAUACUCCGACUCGGG UCUUGGACAGUACAGUACAGAAACUUGGGCCCGGAGGA CC	184
<i>mir-152-2</i>	GGCCAGGUUCUGUUAACUCCGACUCCGGUCUGGAGCA GUCAGUACUAGACAGAAAUUGGGCCCGG	185
<i>mir-153-1-1</i>	CUACAGGUGGACAGUUAUUGUGAUUCUGCAGCUAGUAU UCUACUCCAUGUUGCAUAGUACAAAAGUUAUUGGACAGG UGUGGC	186
<i>mir-153-1-2</i>	UCUCUCUUCUCCUACAGUCUCCAGUGUCAUUGUCACAAAAG UGAUUAUUGGACAGGUGGGUCUGUCAUG	187

miR-153-2-1	A G C G G U G G C C A G U G U C A U U U U U G U G A U G U U G C A G C U A G U A A U A U G A G C C C A G U U G C A U A G U C A C A A A A G A G U A C A U U G G A A C U G U G	188
miR-153-2-2	C A G U G U C A U U U U U G U G A U G U U G C A G C U A G U A A U A U A U A G A G C C C A G U U G C A U A G U C A C A A A A G U A U C A U U G	189
miR-154-1	G U G U A C U U G A A G A U A G G U U A U C C G U G U U G C C U U C G C U U U A U U U G U G A C G A A U C A C A C G G U U G A C C U A U U U U C A G U A C A A	190
miR-154-2	G A A G A U A G G U U A U C C G U G U G C C U U C C G C U U A U U U U G U G A C G A A U C A U A C A G G G U G A C C U A U U U U	191
miR-155	C U G U U A U G C U A U C G U G A U A G G G G U U U U G C C U C C A A C U G A C U C C U A C A U A U A G C A U U A A C A G	192
miR-156 = miR-157 = overlap miR- 141	C C U A C A C U G U C U G U A A A G A U G G C U C C G G G U G G U U C U C U C G C A G U A C C U U C A G G G A C C C U G A A G A C C A U G G A G G A C	193
miR-158-small = miR-192	G C C G A C C G A G U G C A G G G C U C U G A C C U A U G A A U U G A C A G C C A G U C U C U G U C U C C C U G G C U G C C A A U C C A U A G G U C A	194
miR-159-1- small	C A G G U A U G U U C G C C U C A U L G C C A G C U C C C G C C C C U G A A C A C A C U C C A U G U G G A A G U G C C C A C U G	195
miR-161-small	G U U C C A G U G G G C U G U U A U U G G G C G A G G G C C A A A A C U G G U U G A G A G G G C A A A A G G A U G A G G U G A C U G G U C	196
miR-163-1b- small	U G G G U A C G C U A U G U G C G G G C U C G G G C A U U G G C C U C C A A G C C A G G A U U G G G U U G G A G U C C A C C	197
miR-163-3- small	C G G G U A A A G A A G G C C G A A U U C C U A A G C A G G A U U G U G G U C G A G U C C C A C C U G G G U A G A	198
miR-162	G G U G A A G U U C U U U A C G G A A U U U U U C A A U G C A G C A G U C C U U A G C A G C A C G U A A U A U U G G C G U A A G A U U C U A A A A U A U C U C C A G U A U A A C U G U G C U G C U G A A G U	199
miR-175-small = miR-224	A A G G U G A C C A U A C U C A C A G U U G G G C U U C A A G U C A C A G U G U C C U U C C G U U A G U A G A U U G U G C A U U G U U C A A A A U G U G C C U A G U G A C U A C A A A G C C C	200
miR-177-small	A C G C A A G U G U C C U A A G G U G A C U C A G G G A C A G A A A C C U C C A G U G G A A C A G A A G G G C A A A A G C U C A U U C A U G U G A C A U U C A G G U G G A G U U C A A G A G U C C C U U C C U G G	201
miR-180-small	U U C A C C G U C U C U U G C U C U C C A C A C A G A A G G C U A U C A G G C C A G C C U C A G A G G A C U C C A A G G A C A U U C A C C G C U G C G G U G A U U G G G A U U G A A A A C C A C U G A	202
miR-181a	C C G U G A C U G U A C C U U G G G U C C U A C C U G G C A G A G A U A U U U U A A A A G G U C A A U C A C A A U C	203
miR-181b-1	A U U G U G U C G G U G G U U G A C U G U G G A C A A G C U C A C U G A A C A A U G A U G C A C U G U G C C C G C U U	204

<i>miR-181b-2</i>	CUGAUGGCUGCACUCAACAUIUAUUCUUCUGUGGUGUUGA GUCUGAAUCAAUCACUGAUAUGAAUGCAAACUCGCGGACC	205
<i>miR-181c</i>	AAAA CGGAAAUIUUGCCAAAGGUUUGGGGAACAUIUCAAACCUUGUCG GUGAGUIUGGGCAGCUCAGGCAACCAUCGACCGUUGAGUGG	206
<i>miR-182-as</i>	ACCCUGAGGCCUGGAUIUGCCAUCCU GAGCUGUUGCCUCCCCGUUUUUGGCAUUGGUAACAUCUA CACUGGUGAGGUAACAGGAUCCGGUGGUUCUAGACUUGCCAA CUAUGGGCGAGGACTUCAGCCGGCAC	207
<i>miR-182</i>	UUUUUGGCAUUGUAACAUCACACUGGUGAGUAACAGGAU CCGGUGUUCUAGACUUGCCAAUAUUGG	208
<i>miR-183</i>	CCGCAGUGUGACUUCUUGUUCUGUAUGGCACUUGGUAGAA UUCACUUGAACAAGUUCAGUACAGUAUUAACCGAAGGCGCA	209
<i>miR-184-1</i>	UAAACAGAGCAGAGACAGAUCCACGA CCAGUCACUCCCCUUAUCACUUUCCAGCCACGCUUUGUAC	210
<i>miR-184-2</i>	UGUAAGUUGGAGCGGAGAACUGAUAAAGGGUAGGUAGUUGA CCUUAUCACUUUCCAGCCAGCUUUGUAGACUCUAAGUGUUG GACGGAGAACUGUAAGGGUAGG	211
<i>miR-185-1</i>	AGGGGGCAGGGAUUGGAGAGAAAGGCAGUTUCUGAUGGUCC CCUCCCCAGGGGCGUUCUUGUUCUUCUCCCCUCCCA	212
<i>miR-185-2</i>	AGGGAUUGGAGAGAAAGGCAGUUCUGAUGGUCCCCUCCCA GGGGCUGGCUUUCUUGGUCUU	213
<i>miR-186-1</i>	UGCUUGUAACUUUCCAAAGAAUUCUUCUUUGGGCUUCUGG UUUUUUUAAAGCCCAAGGUGAAUUUUUUGGAAAGUUUGA GCU	214
<i>miR-186-2</i>	ACUUUCCAAAAGAUUCUUCUUGGGCUUCUGGUUUUUUUU UAAAGCCCAAAGGUGAAUUUUUUGGGAAGU	215
<i>miR-187</i>	GGUCGGGCUACCAUGACACAGUGUGAGACUCGGGCUACAAC ACAGGACCCGGGCGUGUCUGACCCUUGGUGUUCUUGUUGU GCAGCCGGAAGGACCGAGGUCCGA	216
<i>miR-188-1</i>	UGCUCCUUCUCACAUCCUUGGALUGGAGGGUUGAGCUU UCUGAAAACCCUCCCAUUGCAGGGUUUCAGGAUGGCGAG CC	217
<i>miR-188-2</i>	UCUCACAUCCUUGCAUGGUGGAGGUGAGCUUCUGAAAAC CCUCCACALGCAGGUUUUGCAGGA	218
<i>miR-189-1</i>	CUUGAGUUGGACCCGCCUUCGGUGCCUACUGAGCUGAUU CAGUUCUAUUUUAACACACUGGCUAGUUCAGCAGGAACAGG AGUCGAGCCUUGAGCAA	219
<i>miR-189-2</i>	CUCCGGUGCCUACUGAGCUGAUUACAGUUCUUAUUUACACA CUGGCCUACUUCAGCAGGAACAGGAG	220

mir-190-1	UGCAGGCCUCUGUGUGAUUAUUGUUUGAUUAUUAAGGUUGUUUAU UUAUAUCCAAUAUAUAUCAAAACAUAUUCUACAGUGUCUUGC C	221
mir-190-2	CUGUGGAUAUGUUUGAUUAUAUAAGGUUGUUUAUUAUCCA ACUAUAUAUCAAACAUAUUCUACAG	222
mir-191-1	CGGCUUGGACAGCGGCAACGGAAUCCCAAAAGCAGGCUUGU CUCAGAGCAUUCAGCUGCGGUUGGAUUUCGUCCUCCUGCUC UCCUGCCU	223
mir-191-2	AGCGGCAAAGGAAUCCCAAAAGCAGCUGUUGUCUCCAGAGC AUUCAGCUGCGGUUGGAUUUCUCCUCCU	224
mir-192-2/3	CCGAGACCGAGUGACAGGGCUUGACCUAUGAUAUJGACAGC CAGUGCUCUGUCUCCUUGGCUGCCAAUUCCAUAGGUCAC	225
mir-192	AGGUAUJUGGCCUCAUJGCCAG GCCGAGACCGAGUGCACAGGGCUCUGACCUAUGAUAUJGACAG CCAGUGCUCUGUCUCCUUGGCUGCCAAUUCCAUAGGUCAC	226
mir-193-1	CAGGUAUJUGGCCUCAUJGCCAGC CGAGGAGGGGAGCUGGCUUGGCUUGGCUUGGCGGCGAGUA GGUGUCGGAUCAAUJGCCUCAAAAGUCCAGUUCUGGCC CCC	227
mir-193-2	GCUGGUCUUGCGGGCGAGUGAGGGGUGCGGAUCAACUGG CCUAAAAGUCCAGU	228
mir-194-1	AUGGUAUAUCAAGUGUAACAGCAACUUGGACUGUGU ACCAUUCAGUGGAGUUGUUAUUUGAUUGGUUACCA	229
mir-194-2	A GUGUAACAGCAACUUGGACUGUGUACCAUUUCCAGU GGAGUUGCUUUAUUGUUUGAU	230
mir-195-1	AGCUCCUGGCUAGCAGCACAGAAAUUUGGCACAGGGA AGCGAGUCUGCCAAUUGGCUUGGCUUGGCUUGGCGAGGUG GUG	231
mir-195-2	UAGCACACAGAAAUUUGGCACAGGGAAGCGAGUCUGCAA UAUUGGCUUGGCU	232
mir-196-1	CUAGAGCUUGAAUUGGAAUCUGUGAGUAAUJAGGUAGUUC AUGUUGUUGGCGGCUUGGUAUUGAACACAACAUAUAAACC ACCCGALUCAAGGCAUUAUUGGCU	233
mir-196a-1	GUGAAUUAAGUAGUUAUUGUUGUUGGCGUUGGCUUGGCUUGAA CACAAACAUAUAAACCCGALUCAC	234
mir-196a-2 (mir-196-2)	UGCUGGCUAGGCUUGGCUUAGGUAGUUAUUGUUGU UGGUAUUGAUAUUGAACUCUGGCAACAACAACUCUGGCUAGU UACAUCAGUUGGCUUGGCUUGGCGAGG	235
mir-196	GUGAAUUAAGUAGUUAUUGUUGUUGGCGUUGGCUUGGCUUGAA CACAACAUAUAAACCCGALUCAC	236

<i>miR-196b</i>	ACUGGUCGGUGAUUUAAGGUAGUULUCCUUGUUGGGAUCCAC CUUUCUCGACAGCAGCACUGCCUUCALUACUUCAGUUG GGCUUGCCGGUAGAGAGGCAGUGGGAGUAAGAGCUUU CACCUUCACACCUUCUCCACCAGCAUGGCC GUGCAUGUGUAUGUAUGUGUGCAUGGCAUGUGUAUGUGUA UGAGUGCAUGCGUGUGC UCAUUGGUCCAGAGGGGAGUAAGGUUCCUGUGAUUUUCCUU CUUCUUAUAGAUAUUAUGA GCCAACCCAGUULUCAGACUACCUUUCAGGAGGCUCUCAU GUGUACAGUAGUUCUGCACAUUGGUAGGC AGGAAGCUUCUGGAGAUCCUGCUCGCGCCCAAGUGUUCAG ACUACCUUHUUCAGGACAAUGCCGUUGUACAGUAGUUCGACA UUGUUAAGACUUGGCAAGGAGACA CCAGAGGACACCUCCACUCCGUUACCCAGUUGUUAAGACU CUGUUCAGGACUCCAAUUGUACAGUAGUUCGCACAUUGGU UAAGGUGGGCUGGGUAGACCCUGG GCCAACCCAGUUCAGACUACCUUUCAGGAGGCUCUCAU GUGUACAGUAGUUCUGCACAUUGGUAGGC GCCUGGGCAUUCUACUGGCAGCAUUGGAUGGAGUCAGGUC UCUAAUACUCCUGGUUAUGAUGCGGC CCAGCUCGGGACCGUGGCCAUUCUACUGGCAGCAUUGGA UGGAGUCAGGUCUUAUACUGCCUGUUAUGAUGACGGCGG AGCCUUGCAG CCUUCGUUUACCCAGCAGUUGUUGGUGCGGUUGGGAGUCU CUAAUACUGCCGGGUUAUGAUGGAGG GUCCUUUUUCCUAGCAUACUUCUUGAGGAUCUGGCCU AAAGAGUUAAGGGCAUGGGAAGUGGAGC GUGUUGGGACUCGCGGUCAGUGUUCAGUGUUCUUAACA UCAACAGUCUGUAGCGGCAUUGUGAAUUGUUAAGGACCAU AGCCCGCGGGCGGGGACAGCGA CAUCCUAGCCUAGAAUAUAGAAAGGAGGCGGGAAGGCAA AGGGAGUUCAAUUGUUCACUUGC AAAGAUCCUACAGAAUCCUUGGUCUUGUCCUUCU CCACCGAGUUCUUAUACCAACCAAGAUUCAGUGGAGU GAAGUUCAGGAGGCAUGGAGCUGACA UACUUUGCUAUGGAUUGAAAGGAAGUGUGGUGUUCGGCAAG UG AGGCCACAUUGUUCUUUAUACCCCAUUGGAUUCUUGCU AUGGAAUGUAAGGAGUUGUGUUGU	237
<i>miR-197</i>		238
<i>miR-197-2</i>		239
<i>miR-198</i>		240
<i>miR-199a-1</i>		241
<i>miR-199a-2</i>		242
<i>miR-199b</i>		243
<i>miR-199s</i>		244
<i>miR-200a</i>		245
<i>miR-200b</i>		246
<i>miR-200c</i>		247
<i>miR-202</i>		248
<i>miR-203</i>		249
<i>miR-204</i>		250
<i>miR-205</i>		251
<i>miR-206-1</i>		252
<i>miR-206-2</i>		253

miR-208	UGACGGCGGAGCUUUUUGGCCCGGGUUUAUACCUUGAUGGUCACG UAUAAAGACGAGAAAAGCUUUGUUGUCA	264
miR-210	ACCGGCAGUCCUCCAGCGCCAGGCAGCCGCCUCCGCCACCCGC ACACUGGCUGCCCCAGACCCACUUGUGGUGAGACAGCGGU GAUCUGGCCUUGGCAGCGGACCC	265
miR-211	UCACUUGGCCAUGUGACUUUGGGCUUCCUUUUGUAUCCUU CGCCUAGGGCUUGAGCAGGGCAGGGACAGCAAAAGGGUUGCU CAGUUGUCACUUCACACAGCAGCGAG	266
miR-212	CGGGCACCCCGCCGACAGCGCCGGCCGGCACCUUGGCUUAG ACUGCUUACUGCCCGGCCCCUUCAGUAAACAGUCCUCCAGUCA CGGCCACCGACGCCUGGCCCGCC	267
miR-213-2	CCUGUCAGAGAUUUUUUUAAAAGGUACAAUCAAACAUUC AUUGCUGCGGGUUGAAUCUGUGGACAAAGCUCACUGAA CAUGAAUGCAAUUGGGCCCGCUU	268
miR-213	GAGUUUGAGGUUGCUUCAGUGAACAUUCAACCGUCUGGUG AGUUUGAAUUAAAUAUCAAACCAUCGACCGUUGAUUGUACC CUALGGCUAACCAUUCUACUCC	269
miR-214	GGCCUGGUGGACAGAGUUGUCAUGUGUUGCCUUGUUCACAC UUGCUGUGCAGACAUCCGUCACUUGACAGCAGGCACAGA CAGCGAGUCACAUAGCAACCCAGCCU	260
miR-215	AUCAUUCAGAAUUGUAUACAGGAAAUAGCCUUAUGAAUUGA CAGACAUAUAGCUGAGUUGUCUCAUUCUUUAGGCCAA UAUUCUGUAUGCUGGCUAUCUAA	261
miR-216	GAUGGUCUGAGUUGGUUUAAUUCAGCUGGCAACUUGUGAGA UGUCAUACAACCCUCACAGUGGUCUCUGGGAUUAUGCUAA ACAGACAUAUUCUAGCCUCCAGCA	262
miR-217	AGUAUAAUUAUACAAGUUUUGAUGUCGACAGUAUCUGCAU CAGGAAUCUGAUGGAUAGAUAAGUACACCAUACAGUUCUAA UGCAUUGCCUUCAGCAUUCUAAAACAAG	263
miR-218-1	GUGAUAUUGUAGCGAGAUUUUCUGUUGUUGUUGUUAACCA UUGGUUGCGAGGUUAGUAAACAUUGGUCCGUCAAAGCAC CALUGAACGUCACGAGCUUUCUACA	264
miR-218-2	GACCAUCUCUGCGGGGUUCUUCUUGUGCUUGAUUUAACCA UUGUGGAAACGAUGGAAACGGAACAUUGGUUCUGUAAAGCAC CGCGAAAGCACCGUUGCUUCUUGCA	265
miR-219	CCGCCCGGGCCGGGUUCUGAUGUCCAAAACGCAUUCUCG AGUCAUUGGCUCCGGCCGAGUUGAGUUGGACCGUCCCGAG CCGCCCGCCCAAAACUUCGAGCGGG	266
miR-219-1	CCGCCCGGGCCGGGUUCUGAUGUCCAAAACGCAUUCUCG AGUCAUUGGCUCCGGCCGAGUUGAGUUGGACCGUCCCGAG CCGCCCGCCCAAAACUUCGAGCGGG	267



miR-324	CUGACU <u>AUGCCUCCCGCAUCCCUAGGGCAUUGGUGUAAAG</u> CUGGAGACCCACUGCCCCAGGUGCUGCUGGGGUU <u>GUAGUC</u>	285
miR-325	AUACAGUCUUGGUUCCUAAGGUGUCCAGUAAGU <u>GUUUUGU</u> GACUAUUUGUUUAUGAGGACCUCUUAUCA <u>AUCAAGCACU</u> GUGCUAGGCUCUGG	286
miR-326	CUCAUCUGUCUUGUUUGGCU <u>GGAGGCAGGGCCUUUGUGAAGGC</u> GGGUGGUCUAGAUCCGCUUGGGCCCU <u>UCCUCCAGCCCGA</u> GGCGG <u>ALUJA</u>	287
miR-328	UGGAGUGGGGGGCAAGGAGGCUAGGGAGAAAGU <u>GCAUAC</u> AGCCCUUGCCCUUCUGCCUCCGUC <u>CCUG</u>	288
miR-330	CUUUGGGAUACUCGCCUCUCUGGGCCU <u>UGUUCUAGGCUCU</u> GCAAGUCAAACCGGCAAGCACAGGC <u>CCUGCAGAGAGGCAG</u> CGCUCGGCC	289
miR-331	GAGUUUGUUUUUGUUUGGJUUGU <u>UUAAGGUAGGUCCAGG</u> GAUCCAGAUCAAACAAGGCCCU <u>UAGGCUAAGACCAA</u> CCUAAGCUC	290
miR-335	UGUUUGAGGGGGG <u>UCAAAGAGCAAUACGAAA<u>UUUUUGU</u></u> CAUAAA <u>CCGUUUUAUUUAUGCUCUGACCUCCUCUCAUUU</u> GCUAA <u>UJCA</u>	291
miR-337	GUAGUCAGUAGUUGGGGGUGGAAACGGC <u>UUAACAGGAGU</u> UGAUGCACAGUUAUCCAGCUCU <u>AUAGUCCUUCUUCAU</u> CCCUUCA	292
miR-338	UCUCCAACAUAUCUGGUGUGAGUGAUGACU <u>CAGGCGACU</u> CCAGC <u>UACAGUAGUUUUGUAGAGA</u>	293
miR-339	CGGGGGCCGCUCCU <u>UCCUUGUCCCAAGGAGCUCACGUGGCC</u> UGCCUGAGGGCCUGGACGACAGAGCCGGC <u>CCUGCCCCAGU</u> GUCUGCC	294
miR-340	UUGUACCUGGUGUGAUUAAGCAU <u>GAGACUGAUUGUCAU</u> AUGUGUUUGGGAUCCGUC <u>CAGUACUUUAAGCCAUC</u> CUGGU <u>UCLUA</u>	295
miR-342	GAAACUGGGCACAAGGUGAGGGGUGCU <u>AUCUGUGAUUGAGGG</u> ACAUGGUAAUGGAAUUGU <u>CUCACACAGAAUCCGACCCGUC</u> ACCU <u>GGCCUACTUA</u>	296
miR-345	ACCAAACCCUAGGGUCUGACUCCUAGUCCAGGGC <u>UCUGUG</u> AUGGUGGUGGGCCUGAAACGAGGGGUC <u>UGGAGCCUGGGUU</u> UGAAU <u>UICGACAGC</u>	297
miR-346	GUCUGCUGCCCGCAUGCCU <u>UCCUUGUUGUCUUGAGGA</u> GGCAGGGCCUGGGCCUGCAGC <u>UCCUGGGCAGAGCGGCCUCCU</u> GC	298
miR-367	CCAUUACUGUGCUAAUAGCAACUCUGU <u>UGAAUAAUUG</u> GAUUGCACUUAGCAAUGGUG <u>AUGG</u>	299

<i>miR-368</i>	AAAAGGUGGAUAUUCCUUCUAUGUUUAUGUUUAUUUUAUGGUUA AACAUAGAGGAAAUUCCACGGUUU	300
<i>miR-369</i>	UUGAAGGAGAUCCGACCGUGUUUAUUCGCCUUUAUUGACUUC GAUAUAJCAUGGUUGAUUUUCUCAG	301
<i>miR-370</i>	AGACAGAGAAGCCAGGUCACGUCUCUGCAGUUAACACAGCUC CGAGUCUCUGCGGGGUGGAACCGGUCUGUCU	302
<i>miR-371</i>	GUGGCACUCAAACUGUGGGGGCACUUUCUGCUCUCUGGUGAA AGUGCCGCCAUCUUUUGAGUGUAC	303
<i>miR-372</i>	GUGGGCCUCAAUUGUGGAGCACUAUUUCUGAUGUCCAAGUGGA AAGUCUGCGGACAUUUGAGCGGUCAC	304
<i>miR-373</i>	GGGAUACUCAA AUGGGGGCCUUUCUUUUUGUCUGUACUG GGAAGUGCUUCGAUUUUGGGGUGUCCC	305
<i>miR-374</i>	UACAUCGGCCAUUAUAUACAACCUGAUAGUGUUUAAGCCAC UUUACAGAUUGUAUUUGUAUUUGUCUGUGUA	306
<i>miR-hes1</i>	AUGGAGCUGCUCACCCUGUGGGCCUCAAUUGUGGAGGAACUA UUUCUGAUGUCCAAGUGGAAGUGCUGCGGACAUUUGAGCGGUCA CCGGUGACGCCCAUAUCA	307
<i>miR-hes2</i>	GCAUCCCCUCAGCCUGUGGCACUCAACUGUGGGGGCACUUU CUGCUCUCUGGUGAAAGUGCCGCCCAUCUUUUGAGUGUUACCG CUUGAGAAGACUCAACC	308
<i>miR-hes3</i>	CGAGGAGCUCAUACUGGGAUACUCAAAUUGGGGGCCUUUCC UUUUUGUCUUAUCUGGGAAGUGCUUCGGAUUUUGGGGUGUCC CUGUUUGAGUAGGGCAUC	309
* Una secuencia subrayada dentro de una secuencia precursora corresponde a un transcrito de miR procesado maduro (véase la Tabla 1b). Algunas secuencias precursoras tienen dos secuencias subrayadas que indican dos miR maduros diferentes que derivan del mismo precursor. Todas las secuencias son humanas.		

Tabla 1b- Secuencias de microARN maduro humano.

Nombre de miARN Maduro	Secuencia de miARN Maduro (5' a 3')	SEC ID N°	microARN precursor correspondiente; véase la Tabla 1a
<i>let-7a</i>	ugagguaguagguuguauaguu	310	<i>let-7a-1; let-7a-2; let-7a-3; let-7a-4</i>
<i>let-7b</i>	ugagguaguagguugugugguu	311	<i>let-7b</i>
<i>let-7c</i>	ugagguaguagguuguaugguu	312	<i>let-7c</i>
<i>let-7d</i>	agagguaguagguugcauagu	313	<i>let-7d; let-7d-v1</i>
<i>let-7e</i>	ugagguaggagguuguauagu	314	<i>let-7e</i>
<i>let-7f</i>	ugagguaguagauuguauaguu	315	<i>let-7f-1; let-7f-2-1; let-7f-2-2</i>
<i>let-7g</i>	ugagguaguaguuuguacagu	316	<i>let-7g</i>
<i>let-7i</i>	ugagguaguaguuugugcu	317	<i>let-7i</i>
<i>miR-1</i>	uggaauguaaagaaguauaga	318	<i>miR-1b; miR-1b-1; miR-1b-2</i>
<i>miR-7</i>	uggaagacuagugauuuuguu	319	<i>miR-7-1; miR-7-1a; miR-7-2; miR-7-3</i>
<i>miR-9</i>	ucuuugguuauucugcuguauga	320	<i>miR-9-1; miR-9-2; miR-9-3</i>
<i>miR-9*</i>	uaaagcuagauaaccgaaagu	321	<i>miR-9-1; miR-9-2; miR-9-3</i>
<i>miR-10a</i>	uaccuaguagaaccgaaauugug	322	<i>miR-10a</i>
<i>miR-10b</i>	uaccuaguagaaccgaaauugu	323	<i>miR-10b</i>

## ES 2 536 423 T3

<i>miR-15a</i>	uagcagcacauaauugguuugug	324	<i>miR-15a; miR-15a-2</i>
<i>miR-15b</i>	uagcagcacaucaugguuuaca	325	<i>miR-15b</i>
<i>miR-16</i>	uagcagcacguaaaauuggcg	326	<i>miR-16-1; miR-16-2; miR-16-13</i>
<i>miR-17-5p</i>	caaagugcuuacagugcagguagu	327	<i>miR-17</i>
<i>miR-17-3p</i>	acugcagugaaggcacuugu	328	<i>miR-17</i>
<i>miR-18</i>	uaaggugcaucuagugcagaua	329	<i>miR-18; miR-18-13</i>
<i>miR-19a</i>	ugugcaaaucuaugcaaacuga	330	<i>miR-19a; miR-19a-13</i>
<i>miR-19b</i>	ugugcaaauccaugcaaacuga	331	<i>miR-19b-1; miR-19b-2</i>
<i>miR-20</i>	uaaagugcuuauagugcaggua	332	<i>miR-20 (miR-20a)</i>
<i>miR-21</i>	uagcuuauacagacugauguuga	333	<i>miR-21; miR-21-17</i>
<i>miR-22</i>	aagcugccaguuagaagaacugu	334	<i>miR-22</i>
<i>miR-23a</i>	aucacauugccagggauuucc	335	<i>miR-23a</i>
<i>miR-23b</i>	aucacauugccagggauuaccac	336	<i>miR-23b</i>
<i>miR-24</i>	uggcucaguucagcaggaacag	337	<i>miR-24-1; miR-24-2; miR-24-19; miR-24-9</i>
<i>miR-25</i>	cauugcacuugucucggucuga	338	<i>miR-25</i>
<i>miR-26a</i>	uucaaguaauccaggauaggcu	339	<i>miR-26a; miR-26a-1; miR-26a-2</i>
<i>miR-26b</i>	uucaaguaauucaggauaggu	340	<i>miR-26b</i>
<i>miR-27a</i>	uucacaguggcuaaguuccgcc	341	<i>miR-27a</i>
<i>miR-27b</i>	uucacaguggcuaguucug	342	<i>miR-27b-1; miR-27b-2</i>
<i>miR-28</i>	aaggagcucacagucuaugag	343	<i>miR-28</i>
<i>miR-29a</i>	cuagcaccaucugaaaucgguu	344	<i>miR-29a-2; miR-29a</i>
<i>miR-29b</i>	uagcaccuuugaaaucagu	345	<i>miR-29b-1; miR-29b-2</i>
<i>miR-29c</i>	uagcaccuuugaaaucgguaa	346	<i>miR-29c</i>
<i>miR-30a-5p</i>	uguaaaacaucucgacuggaagc	347	<i>miR-30a</i>
<i>miR-30a-3p</i>	cuuucagucggauguuugcagc	348	<i>miR-30a</i>
<i>miR-30b</i>	uguaaaacaucucacucagc	349	<i>miR-30b-1; miR-30b-2</i>
<i>miR-30c</i>	uguaaaacaucucacucucagc	350	<i>miR-30c</i>
<i>miR-30d</i>	uguaaaacaucucgacuggaag	351	<i>miR-30d</i>
<i>miR-30e</i>	uguaaaacaucucgacugga	352	<i>miR-30e</i>
<i>miR-31</i>	ggcaagaugcugcagcaugcug	353	<i>miR-31</i>
<i>miR-32</i>	uauugcacauuacuaaguugc	354	<i>miR-32</i>
<i>miR-33</i>	gugcauuguaguugcauug	355	<i>miR-33; miR-33b</i>
<i>miR-34a</i>	uggcagugucuauagcugguugu	356	<i>miR-34a</i>
<i>miR-34b</i>	aggcagugucuauagcugauug	357	<i>miR-34b</i>
<i>miR-34c</i>	aggcagugucuauagcugauug	358	<i>miR-34c</i>
<i>miR-92</i>	uauugcacuuguccggccugu	359	<i>miR-92-2; miR-92-1</i>
<i>miR-93</i>	aaagugcuguucgugcagguag	360	<i>miR-93-1; miR-93-2</i>
<i>miR-95</i>	uucaacggguauuuauugagca	361	<i>miR-95</i>
<i>miR-96</i>	uuuggcacuagcacauuuuugc	362	<i>miR-96</i>
<i>miR-98</i>	ugagguaguauuguauuguu	363	<i>miR-98</i>
<i>miR-99a</i>	aaccgcuagaucgacucugug	364	<i>miR-99a</i>
<i>miR-99b</i>	caccgcuagaaccgaccuugcg	365	<i>miR-99b</i>
<i>miR-100</i>	uacaguacugugauaacugaag	366	<i>miR-100</i>
<i>miR-101</i>	uacaguacugugauaacugaag	367	<i>miR-101-1; miR-101-2</i>
<i>miR-103</i>	agcagcauuguacagggcuaua	368	<i>miR-103-1</i>
<i>miR-105</i>	ucaaauugcucagacuccugu	369	<i>miR-105</i>
<i>miR-106-a</i>	aaaagugcuuacagugcagguagc	370	<i>miR-106-a</i>
<i>miR-106-b</i>	uaaagugcugacagugcagau	371	<i>miR-106-b</i>
<i>miR-107</i>	agcagcauuguacagggcuauca	372	<i>miR-107</i>
<i>miR-122a</i>	uggagugugacaauugguuguugu	373	<i>miR-122a-1; miR-122a-2</i>
<i>miR-124a</i>	uuuaggcacgcggugaaugcca	374	<i>miR-124a-1; miR-124a-2; miR-124a-3</i>
<i>miR-125a</i>	ucccugagaccuuuuaaccugug	375	<i>miR-125a-1; miR-125a-2</i>
<i>miR-125b</i>	ucccugagaccuuuuaaccuguga	376	<i>miR-125b-1; miR-125b-2</i>
<i>miR-126*</i>	cauuuuuacuuuugguacgcg	377	<i>miR-126-1; miR-126-2</i>
<i>miR-126</i>	ucguaccgugaguuauaauugc	378	<i>miR-126-1; miR-126-2</i>
<i>miR-127</i>	ucggauccgucugagcuuggcu	379	<i>miR-127-1; miR-127-2</i>
<i>miR-128a</i>	ucacagugaaccggucucuuuu	380	<i>miR-128; miR-128a</i>
<i>miR-128b</i>	ucacagugaaccggucucuuuc	381	<i>miR-128b</i>
<i>miR-129</i>	cuuuuugcggucugggcuugc	382	<i>miR-129-1; miR-129-2</i>
<i>miR-130a</i>	cagugcaauuuuuuuaagggc	383	<i>miR-130a</i>

ES 2 536 423 T3

<i>miR-130b</i>	cagugcaaugaugaaaggcgauc	384	<i>miR-130b</i>
<i>miR-132</i>	uaacagucucacagccauggucg	385	<i>miR-132-1</i>
<i>miR-133a</i>	uugguccccuuaaccagcugu	386	<i>miR-133a-1; miR-133a-2</i>
<i>miR-133b</i>	uugguccccuuaaccagcua	387	<i>miR-133b</i>
<i>miR-134</i>	ugugacugguugaccagaggg	388	<i>miR-134-1; miR-134-2</i>
<i>miR-135a</i>	uauggcuuuuuauuccuauuguga	389	<i>miR-135a; miR-135a-2 (miR-135-2)</i>
<i>miR-135b</i>	uauggcuuuucauuccuauugug	390	<i>miR-135b</i>
<i>miR-136</i>	acuccauuuuuuuugaugaugga	391	<i>miR-136-1; miR-136-2</i>
<i>miR-137</i>	uauugcuuaagaauacgcguag	392	<i>miR-137</i>
<i>miR-138</i>	agcugguguugugaauc	393	<i>miR-138-1; miR-138-2</i>
<i>miR-139</i>	ucucacagugcagcugucucu	394	<i>miR-139</i>
<i>miR-140</i>	agugguuuuaccuauugguag	395	<i>miR-140; miR-140as; miR-140s</i>
<i>miR-141</i>	aacacugucugguaaagaugg	396	<i>miR-141-1; miR-141-2</i>
<i>miR-142-3p</i>	uguaguguuuuccuacuuaugga	397	<i>miR-142</i>
<i>miR-142-5p</i>	cauaaaguagaaagcacuac	398	<i>miR-142</i>
<i>miR-143</i>	ugagaugaagcacuguagcuca	399	<i>miR-143-1</i>
<i>miR-144</i>	uacaguauagaugauguacuag	400	<i>miR-144-1; miR-144-2</i>
<i>miR-145</i>	guccaguuuuuccaggaaucccuu	401	<i>miR-145-1; miR-145-2</i>
<i>miR-146</i>	ugagaacugaauuccauggguu	402	<i>miR-146-1; miR-146-2</i>
<i>miR-147</i>	guguguggaaaugcuucugc	403	<i>miR-147</i>
<i>miR-148a</i>	ucagugcacuacagaacuuguu	404	<i>miR-148a (miR-148)</i>
<i>miR-148b</i>	ucagugcaucacagaacuuguu	405	<i>miR-148b</i>
<i>miR-149</i>	ucuggcuccgugucuucacucc	406	<i>miR-149</i>
<i>miR-150</i>	ucuccaaccuuguuaccagug	407	<i>miR-150-1; miR-150-2</i>
<i>miR-151</i>	acuagacugaagcuccuugagg	408	<i>miR-151</i>
<i>miR-152</i>	ucagugcaugacagaacuugg	409	<i>miR-152-1; miR-152-2</i>
<i>miR-153</i>	uugcauagucacaaauguga	410	<i>miR-153-1-1; miR-153-1-2; miR-153-2-1; miR-153-2-2</i>
<i>miR-154</i>	uagguuaucgguguugccuucg	411	<i>miR-154-1; miR-154-2</i>
<i>miR-154*</i>	aaucacuacacgguugaccuauu	412	<i>miR-154-1; miR-154-2</i>
<i>miR-155</i>	uuauugcuuaucgugauagggg	413	<i>miR-155</i>
<i>miR-181a</i>	aacauucaacgcugucggugagu	414	<i>miR-181a</i>
<i>miR-181b</i>	aacauucauugcugucggugguu	415	<i>miR-181b-1; miR-181b-2</i>
<i>miR-181c</i>	aacauucaaccugucggugagu	416	<i>miR-181c</i>
<i>miR-182</i>	uuuggcaaugguagaacucaca	417	<i>miR-182; miR-182as</i>
<i>miR-182*</i>	ugguucuagacuugccaacua	418	<i>miR-182; miR-182as</i>
<i>miR-183</i>	uauggcacugguagaauucacug	419	<i>miR-183</i>
<i>miR-184</i>	uggacggagaacugauaagggg	420	<i>miR-184-1; miR-184-2</i>
<i>miR-185</i>	uggagagaaggcaguuc	421	<i>miR-185-1; miR-185-2</i>
<i>miR-186</i>	caaagaaucuccuuuuugggcuu	422	<i>miR-186-1; miR-186-2</i>
<i>miR-187</i>	ucgugucuuguguugcagccg	423	<i>miR-187</i>
<i>miR-188</i>	caucccuugcaugguggagggg	424	<i>miR-188</i>
<i>miR-189</i>	gugccuacugagcugauaucagu	425	<i>miR-189-1; miR-189-2</i>
<i>miR-190</i>	ugauauguuugauauuuaggu	426	<i>miR-190-1; miR-190-2</i>
<i>miR-191</i>	caacggaaucccaaaagcagcu	427	<i>miR-191-1; miR-191-2</i>
<i>miR-192</i>	cugaccuauugaauugacagcc	428	<i>miR-192</i>
<i>miR-193</i>	aacuggccuacaaagucccag	429	<i>miR-193-1; miR-193-2</i>
<i>miR-194</i>	uguacacgaacuccaugggga	430	<i>miR-194-1; miR-194-2</i>
<i>miR-195</i>	uagcagcacagaaauuuggc	431	<i>miR-195-1; miR-195-2</i>
<i>miR-196a</i>	uagguaguuucauguuguugg	432	<i>miR-196a; miR-196a-2 (miR196-2)</i>
<i>miR-196b</i>	uagguaguuuuccuguugg	433	<i>miR-196b</i>
<i>miR-197</i>	uucaccaccuuccaccaccagc	434	<i>miR-197</i>
<i>miR-198</i>	gguccagaggggagauagg	435	<i>miR-198</i>
<i>miR-199a</i>	cccaguguucagacuaccuguuc	436	<i>miR-199a-1; miR-199a-2</i>
<i>miR-199a*</i>	uacaguagucugcacauugguu	437	<i>miR-199a-1; miR-199a-2; miR-199s; miR-199b</i>
<i>miR-199b</i>	cccaguguuuagacuauucuguuc	438	<i>miR-199b</i>
<i>miR-200a</i>	uaacacugucugguaaccgaugu	439	<i>miR-200a</i>
<i>miR-200b</i>	cucuaauacugccugguaaugaug	440	<i>miR-200b</i>
<i>miR-200c</i>	aaucacugccgggaaugaugga	441	<i>miR-200c</i>
<i>miR-202</i>	agagguauagggcaugggaaga	442	<i>miR-202</i>

ES 2 536 423 T3

miR-203	gugaaauuuuagaccacuag	443	miR-203
miR-204	uucccuuugucauccuugccu	444	miR-204
miR-205	uccuucuuuccaccggagucug	445	miR-205
miR-206	uggaauguuaaggaagugugugg	446	miR-206-1; miR-206-2
miR-208	auaagacgagcaaaaagcuugu	447	miR-208
miR-210	cugugcgugugacagcggcug	448	miR-210
miR-211	uucccuuugucauccuugccu	449	miR-211
miR-212	uaacagucuccagucacggcc	450	miR-212
miR-213	accacugaccguugauuguacc	451	miR-213
miR-214	acagcaggcacagacaggcag	452	miR-214
miR-215	augaccuauagaauugacagac	453	miR-215
miR-216	uaaucucagcuggcaacugug	454	miR-216
miR-217	uacugcaucaggaacugauuggau	455	miR-217
miR-218	uugugcuugaucuaaccaugu	456	miR-218-1; miR-218-2
miR-219	ugauuguccaaaacgcaauucu	457	miR-219; miR-219-1; miR-219-2
miR-220	ccacaccguaucugacacuuu	458	miR-220
miR-221	agcuacauugucugcuggguuuc	459	miR-221
miR-222	agcuacaucuggcuacugggucuc	460	miR-222
miR-223	ugucaguuuugucuuuacccc	461	miR-223
miR-224	caagucacuagugguuccguuuu	462	miR-224
miR-296	agggcccccuccuauuccugu	463	miR-296
miR-299	ugguuuaccguccacauacau	464	miR-299
miR-301	cagugcaauaguauugucuuagc	465	miR-301
miR-302a	uaagugcuuccauguuuugguga	466	miR-302a
miR-302b*	acuuuaacauggaagugcuuuuc	467	miR-302b
miR-302b	uaagugcuuccauguuuaguag	468	miR-302b
miR-302c*	uuuaacauggggguaccugcug	469	miR-302c
miR-302c	uaagugcuuccauguuucagugg	470	miR-302c
miR-302d	uaagugcuuccauguuugagugu	471	miR-302d
miR-320	aaaagcuggguugagaggcgaa	472	miR-320
miR-321	uaagccagggaauuguggguuc	473	miR-321
miR-323	gcacauuacacggucgaccucu	474	miR-323
miR-324-5p	cgcauccccuagggcauuggugu	475	miR-324
miR-324-3p	ccacugccccaggucugcugg	476	miR-324
miR-325	ccuaguagguguccaguuagu	477	miR-325
miR-326	ccucugggcccuccuccag	478	miR-326
miR-328	cuggcccucucugcccuccgu	479	miR-328
miR-330	gcaaagcacacggccugcagaga	480	miR-330
miR-331	gcccugggccuauccuagaa	481	miR-331
miR-335	ucaagagcaauaacgaaaaugu	482	miR-335
miR-337	uccagcuccuauauguagccuuu	483	miR-337
miR-338	uccagcaucagugauuuuguuga	484	miR-338
miR-339	ucccuguccuccaggagcuca	485	miR-339
miR-340	uccgucucaguuacuuuauagcc	486	miR-340
miR-342	ucucacacagaaucgaccgguc	487	miR-342
miR-345	ugcugacuccuaguccagggc	488	miR-345
miR-346	ugucugcccgaugccugccucu	489	miR-346
miR-367	aaauugcacuuaagcauagguga	490	miR-367
miR-368	acauagaggaaauuccaguuu	491	miR-368
miR-369	aaauauacaugguugaucuuu	492	miR-369
miR-370	gccugcugggguggaaccugg	493	miR-370
miR-371	gugccgccaucuuuugagugu	494	miR-371
miR-372	aaagugcugcgacauuugagcgu	495	miR-372
miR-373*	acucaaaauggggcgcuuucc	496	miR-373
miR-373	gaagugcuucgauuuuggggugu	497	miR-373
miR-374	uuauauacaaccugauaagug	498	miR-374

La presente invención abarca métodos para diagnosticar si un sujeto tiene cáncer de próstata, que comprenden medir los niveles de un grupo de productos génicos de miR que consisten en let-7d, miR-128a prec, miR-195, miR-203, let-7a-2 prec, miR-34a, miR-29a, miR-95, miR-197, miR-135-2, miR-187, miR-196-1, miR-148, let-7i, miR-198, miR-199a-2, miR-181b-1 prec, miR-206, miR-184 prec, miR-29a prec, miR-149, miR-196-1 prec, miR-93-1, miR-223, miR-16-1, miR-101-1 prec, miR-124a-1, miR-26a-1, miR-214, miR-27a, miR-24-1, miR-106a, miR-199a-1, miR-20a,

5

miR-218-2, miR-25, miR-191, miR-30c, miR-17-5p, miR-92-2, miR-146, miR-32, miR-29b-2, miR-181b-1 y miR-21 en una muestra de ensayo del sujeto y comparar el nivel del grupo de productos génicos de miR en la muestra de ensayo con el nivel de los productos génicos de miR correspondientes en una muestra de control. Como se usa en la presente memoria, un “sujeto” puede ser cualquier mamífero que tenga, o se sospeche que tenga, un cáncer sólido. En una realización preferida, el sujeto es un ser humano que tiene, o se sospecha que tiene, un cáncer sólido.

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

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

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

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

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

miR-23b, miR-24-1, miR-27b, miR-32, miR-159-1, miR-192, miR-125b-1, let-7a-2, miR-100, miR-196-2, miR-148b, miR-190, miR-21, miR-301, miR-142s, miR-142as, miR-105-1 o miR-175. De manera alternativa, el cáncer sólido puede ser cáncer de mama y el producto génico de miR puede no ser miR-21, miR-301, miR-142as, miR-142s, miR-194, miR-215 o miR-32. De manera alternativa, el cáncer sólido puede ser cáncer de mama y el producto génico de miR puede no ser miR-148, miR-10a, miR-196-1, miR-152, miR-196-2, miR-148b, miR-10b, miR-129-1, miR-153-2, miR-202, miR-139, let-7a, let-7f o let-7d. De manera alternativa, el cáncer sólido puede ser cáncer de mama y el producto génico de miR puede no ser miR-181b, miR-181c, miR-181d, miR-30, miR-15b, miR-16-2, miR-153-1, miR-217, miR-205, miR-204, miR-103, miR-107, miR-129-2, miR-9 o miR-137.

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

También se desvelan métodos en los que el cáncer sólido es cáncer de pulmón y el producto génico de miR en la muestra de ensayo se selecciona del grupo que consiste en miR-21, miR-205, miR-200b, miR-9-1, miR-210, miR-148, miR-141, miR-132, miR-215, miR-128b, let-7g, miR-16-2, miR-129-1/2 prec, miR-126\*, miR-142-as, miR-30d, miR-30a-5p, miR-7-2, miR-199a-1, miR-127, miR-34a prec, miR-34a, miR-136, miR-202, miR-196-2; miR-199a-2, let-7a-2, miR-124a-1, miR-149, miR-17-Sp, miR-196-1 prec, miR-10a, miR-99b prec, miR-196-1, miR-199b, miR-191, miR-195, miR-155 y combinaciones de los mismos. De manera alternativa, el cáncer sólido puede ser cáncer de pulmón y el al menos un producto génico de miR puede no ser miR-15a o miR-16-1. De manera alternativa, el cáncer sólido puede ser cáncer de pulmón y el al menos un producto génico de miR puede no ser miR-21, miR-191, miR-126\*, miR-210, miR-155, miR-143, miR-205, miR-126, miR-30a-5p, miR-140, miR-214, miR-218-2, miR-145, miR-106a, miR-192, miR-203, miR-150, miR-220, miR-192, miR-224, miR-24-2, miR-212, miR-9, miR-17, miR-124a-1, miR-95, miR-198, miR-216, miR-219-1, miR-197, miR-125a, miR-26a-1, miR-146, miR-199b, let7a-2, miR-27b, miR-32, miR-29b-2, miR-33, miR-181c, miR-101-1, miR-124a-3, miR-125b-1 o let7f-1. De manera alternativa, el cáncer sólido puede ser cáncer de pulmón y el al menos un producto génico de miR puede no ser miR-21, miR-182, miR-181, miR-30, miR-15a, miR-143, miR-205, miR-96, miR-103, miR-107, miR-129, miR-137, miR-186, miR-15b, miR-16-2, miR-195, miR-34, miR-153, miR-217, miR-204, miR-211, miR-9, miR-217, let-7a-2 o miR-32. De manera alternativa, el cáncer sólido puede ser cáncer de pulmón y el producto génico de miR puede no ser let-7c, let-7g, miR-7-3, miR-210, miR-31, miR-34a-1, miR-a-2, miR-99a, miR-100, miR-125b-2, miR-132, miR-135-1, miR-195, miR-34, miR-123, miR-203. De manera alternativa, el cáncer sólido puede ser cáncer de pulmón y el producto génico de miR puede no ser miR 159-1 o miR-192. De manera alternativa, el cáncer sólido puede ser cáncer de pulmón y el producto génico de miR puede no ser miR-186, miR-101-1, miR-194, miR-215, miR-106b, miR-25, miR-93, miR-29b, miR-29a, miR-96, miR-182s, miR-182as, miR-183, miR-129-1, let-7a-1, let-7d, let-7f-1, miR-23b, miR-24-1, miR-27b, miR-32, miR-159-1, miR-192, miR-125b-1, let-7a-2, miR-100, miR-196-2, miR-148b, miR-190, miR-21, miR-301, miR-142s, miR-142as, miR-105-1 o miR-175. De manera alternativa, el cáncer sólido puede ser cáncer de pulmón y el producto génico de miR puede no ser miR-21, miR-301, miR-142as, miR-142s, miR-194, miR-215 o miR-32. De manera alternativa, el cáncer sólido puede ser cáncer de pulmón y el producto génico de miR puede no ser miR-148, miR-10a, miR-196-1, miR-152, miR-196-2, miR-148b, miR-10b, miR-129-1, miR-153-2, miR-202, miR-139, let-7a, let-7f o let-7d. De manera alternativa el cáncer sólido puede ser cáncer de pulmón y el producto génico de miR puede no ser miR-181b, miR-181c, miR-181d, miR-30, miR-15b, miR-16-2, miR-153-1, miR-217, miR-205, miR-204, miR-103, miR-107, miR-129-2, miR-9 o miR-137.

También se desvelan métodos en los que el cáncer sólido es cáncer pancreático y el producto génico de miR en la muestra de ensayo se selecciona del grupo que consiste en miR-103-1, miR-103-2, miR-155, miR-204 y combinaciones de los mismos. De manera alternativa, el cáncer sólido es cáncer pancreático y el producto génico de miR en la muestra de ensayo se selecciona del grupo que consiste en miR-103-2, miR-103-1, miR-24-2, miR-107, miR-100, miR-125b-2, miR-125b-1, miR-24-1, miR-191, miR-23a, miR-26a-1, miR-125a, miR-130a, miR-26b, miR-145, miR-221, miR-126\*, miR-16-2, miR-146, miR-214, miR-99b, miR-128b, miR-155, miR-29b-2, miR-29a, miR-25, miR-16-1, miR-99a, miR-224, miR-30d, miR-92-2, miR-199a-1, miR-223, miR-29c, miR-30b, miR-129-1/2, miR-197, miR-17-5p, miR-30c, miR-7-1, miR-93-1, miR-140, miR-30a-5p, miR-132, miR-181b-1, miR-152 prec, miR-23b, miR-20a, miR-222, miR-27a, miR-92-1, miR-21, miR-129-1/2 prec, miR-150, miR-32, miR-106a, miR-29b-1 y combinaciones de los mismos. De manera alternativa, el cáncer sólido es cáncer pancreático y el producto génico de

miR puede no ser miR-15a o miR-16-1. De manera alternativa, el cáncer sólido puede ser cáncer pancreático y el producto génico de miR puede no ser miR 159-1 o miR-192. De manera alternativa, el cáncer sólido puede ser cáncer pancreático y el producto génico de miR puede no ser miR-186, miR-101-1, miR-194, miR-215, miR-106b, miR-25, miR-93, miR-29b, miR-29a, miR-96, miR-182s, miR-182as, miR-183, miR-129-1, let-7a-1, let-7d, let-7f-1, miR-23b, miR-24-1, miR-27b, miR-32, miR-159-1, miR-192, miR-125b-1, let-7a-2, miR-100, miR-196-2, miR-148b, miR-190, miR-21, miR-301, miR-142s, miR-142as, miR-105-1 o miR-175. De manera alternativa, el cáncer sólido puede ser cáncer pancreático y el producto génico de miR puede no ser miR-21, miR-301, miR-142as, miR-142s, miR-194, miR-215 o miR-32. De manera alternativa, el cáncer sólido puede ser cáncer pancreático y el producto génico de miR puede no ser miR-148, miR-10a, miR-196-1, miR-152, miR-196-2, miR-148b, miR-10b, miR-129-1, miR-153-2, miR-202, miR-139, let-7a, let-7f o let-7d. De manera alternativa, el cáncer sólido puede ser cáncer pancreático y el producto génico de miR puede no ser miR-181b, miR-181c, miR-181d, miR-30, miR-15b, miR-16-2, miR-153-1, miR-217, miR-205, miR-204, miR-103, miR-107, miR-129-2, miR-9 o miR-137.

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

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

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

65

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

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

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

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

Las sondas pueden marcarse a alta actividad específica por el método de traslación de muesca de Rigby *et al.* (1977), *J. Mol. Biol.* 113: 237-251 o por el método de cebadores aleatorios de Fienberg *et al.* (1983), *Anal. Biochem.* 132: 6-13. Este último es el método elegido para sintetizar sondas marcadas con  $^{32}\text{P}$  de alta actividad específica a partir de ADN monocatenario o de moldes de ARN. Por ejemplo, reemplazando nucleótidos preexistentes con nucleótidos altamente radiactivos de acuerdo con el método de traslación de muescas, es posible preparar sondas de ácido nucleico marcadas con  $^{32}\text{P}$  con una actividad específica bastante mayor de  $10^8$  cpm/microgramo. Después puede realizarse detección autorradiográfica de la hibridación exponiendo los filtros hibridados a película fotográfica. La exploración densitométrica de las películas fotográficas expuestas a los filtros hibridados proporciona una medición precisa de los niveles de transcrito génico de miR. Usando otro enfoque, los niveles de transcrito génico de miR pueden cuantificarse por sistemas de formación de imágenes computarizada, tales como el Phosphorimager Molecular Dynamics 400-B 2D disponible de Amersham Biosciences, Piscataway, NJ.

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

Además de Northern y otras técnicas de hibridación de ARN, la determinación de los niveles de transcritos de ARN puede conseguirse usando la técnica de hibridación *in situ*. Esta técnica requiere menos células que la técnica de transferencia de Northern, e implica depositar células completas en un cubreobjetos de microscopio y explorar el contenido de ácido nucleico de la célula con una solución que contenga sondas de ácido nucleico radiactivas o

marcadas de otro modo (por ejemplo, ADNc o ARN). Esta técnica es particularmente adecuada para analizar muestras de biopsia tisular de sujetos. La práctica de la técnica de hibridación *in situ* se describe en más detalle en la Patente de Estados Unidos Nº 5.427.916. Pueden producirse sondas adecuadas para hibridación *in situ* de un producto génico de miR dado a partir de las secuencias de ácido nucleico proporcionadas en la Tabla 1a y Tabla 1b, e incluyen, pero sin limitación, sondas que tienen complementariedad de al menos aproximadamente 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 98 %, 99 % o completa con un producto génico de miR de interés, como se ha descrito anteriormente.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

De acuerdo con los métodos de realizaciones de perfiles de expresión descritos en la presente memoria, el ARN total de una muestra de un sujeto que se sospecha que tiene un cáncer (por ejemplo, un cáncer sólido) se transcribe de forma inversa cuantitativamente para proporcionar un conjunto de oligodesoxinucleótidos diana marcados complementarios del ARN en la muestra. Los oligodesoxinucleótidos diana se hibridan después con una microserie que comprende oligonucleótidos sonda específicos de miARN para proporcionar un perfil de hibridación para la muestra. El resultado es un perfil de hibridación para la muestra que representa el patrón de expresión de miARN en la muestra. El perfil de hibridación comprende la señal de la unión de los oligodesoxinucleótidos diana de la muestra con los oligonucleótidos sonda específicos de miARN en la microserie. El perfil puede registrarse como la presencia o ausencia de unión (señal frente a señal cero). Más preferentemente, el perfil registrado incluye la intensidad de la señal de cada hibridación. El perfil se compara con el perfil de hibridación generado de una muestra de control normal, es decir, no cancerosa. Una alteración en la señal es indicativa de la presencia de, o propensión a desarrollar, cáncer en el sujeto.

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

Esta divulgación también proporciona métodos para determinar el pronóstico de un sujeto con un cáncer sólido, que comprenden medir el nivel de al menos un producto génico de miR que está asociado con un pronóstico particular en un cáncer sólido (por ejemplo, un pronóstico bueno o positivo, un pronóstico malo a adverso), en una muestra de ensayo del sujeto. De acuerdo con estos métodos, una alteración del nivel de un producto génico de miR que está asociado con un pronóstico particular en la muestra de ensayo, en comparación con el nivel de un producto génico de miR correspondiente en una muestra de control, es indicativa de que el sujeto tiene un cáncer sólido con un

pronóstico particular. El producto génico de miR puede asociarse con un pronóstico adverso (es decir, negativo). Los ejemplos de un pronóstico adverso incluyen, pero sin limitación, baja tasa de supervivencia y rápida progresión de enfermedad. El nivel del al menos un producto génico de miR puede medirse por ARN de transcripción inversa a partir de una muestra de ensayo obtenida del sujeto para proporcionar un conjunto de oligodesoxinucleótidos diana, hibridando los oligodesoxinucleótidos diana con una microserie que comprende oligonucleótidos sonda específicos de miARN para proporcionar un perfil de hibridación para la muestra de ensayo, y comparando el perfil de hibridación de la muestra de ensayo con un perfil de hibridación generado a partir de una muestra de control.

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

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

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

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

Cuando el al menos un producto génico de miR aislado está regulado positivamente en las células cancerosas, el método comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de al menos un compuesto para inhibir la expresión del

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

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

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

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

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

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

Como se usa en la presente memoria, un producto génico de miR “aislado” es uno que se sintetiza, o se altera o retira del estado natural mediante intervención humana. Por ejemplo, un producto génico de miR sintético, o un producto génico de miR parcial o completamente separado de los materiales coexistentes de su estado natural, se considera que está “aislado”. Un producto génico de miR aislado puede existir en forma sustancialmente purificada, o puede existir en una célula en la que se ha suministrado el producto génico de miR. Por lo tanto, un producto génico de miR que se suministra deliberadamente a, o se expresa en, una célula se considera un producto génico de miR “aislado”. También se considera que un producto génico de miR producido dentro de una célula a partir de una molécula precursora de miR es una molécula “aislada”. Los productos génicos de miR aislados descritos en la presente memoria pueden usarse para la fabricación de un medicamento para tratar un cáncer sólido en un sujeto (por ejemplo, un ser humano).

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

Rockford, IL, Estados Unidos), Glen Research (Sterling, VA, Estados Unidos), ChemGenes (Ashland, MA, Estados Unidos) y Cruachem (Glasgow, Reino Unido).

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

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

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

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

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

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

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

40 Puede usarse cualquier vector viral capaz de aceptar las secuencias codificantes para los productos génicos de miR; por ejemplo, vectores derivados de adenovirus (AV); virus adenoasociados (AAV); retrovirus (por ejemplo, lentivirus (LV), Rhabdovirus, virus de leucemia murina); virus del herpes y similares. El tropismo de los vectores virales pueden modificarse por seudotipación de los vectores con proteínas de envoltura u otros antígenos superficiales de otros virus, o sustituyendo diferentes proteínas de cápsida viral, según sea apropiado.

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

ejemplo, Rabinowitz, J. E., *et al.* (2002), *J. Virol.* 76: 791-801.

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

Son vectores virales particularmente adecuados los derivados de AV y AAV. Se describen un vector de AV adecuado para expresar los productos génicos de miR, un método para construir el vector de AV recombinante y un método para suministrar el vector a células diana, en Xia *et al.* (2002), *Nat. Biotech.* 20: 1006-1010. Se describen vectores de AAV adecuados para expresar los productos génicos de miR, métodos para construir el vector de AAV recombinante y métodos para suministrar los vectores a células diana en Samulski *et al.* (1987), *J. Virol.* 61: 3096-3101; Fisher *et al.* (1996), *J. Virol.*, 70: 520-532; Samulski *et al.* (1989), *J. Virol.* 63: 3822-3826; Patente de Estados Unidos Nº 5.252.479; Patente de Estados Unidos Nº 5.139.941; Solicitud de Patente Internacional Nº WO 94/13788; y Solicitud de Patente Internacional Nº WO 93/24641. En una realización, los productos génicos de miR se expresan a partir de un único vector de AAV recombinante que comprende el promotor intermedio temprano de CMV.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

El ARNip puede producirse de forma química o biológica, o puede expresarse a partir de un plásmido recombinante o vector viral, como se ha descrito anteriormente para los productos génicos de miR aislados. Se describen métodos ejemplares para producir y ensayar moléculas de ARNbc o ARNip en la Solicitud de Patente Publicada de Estados Unidos Nº 2002/0173478 de Gewirtz y en la Solicitud de Patente Publicada de Estados Unidos Nº 2004/0018176 de Reich *et al.*

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

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

Pueden producirse ácidos nucleicos antisentido de forma química o biológica, o pueden expresarse a partir de un plásmido o vector viral recombinante, como se ha descrito anteriormente para los productos génicos de miR aislados. Están dentro de la experiencia de la técnica métodos ejemplares para producir y ensayar; véase, por ejemplo, Stein y Cheng (1993), *Science* 261: 1004 y Patente de Estados Unidos Nº 5.849.902 de Woolf *et al.*

La expresión de un gen de miR dado también puede inhibirse por un ácido nucleico enzimático. Como se usa en la presente memoria, un “ácido nucleico enzimático” se refiere a un ácido nucleico que comprende una región de unión a sustrato que tiene complementariedad con una secuencia de ácido nucleico contigua de un producto génico de miR, y que es capaz de escindir específicamente el producto génico de miR. La región de unión al sustrato de ácido nucleico enzimático puede ser, por ejemplo, 50-100 % complementaria, 75-100 % complementaria o 95-100 % complementaria de una secuencia de ácido nucleico contigua en un producto génico de miR. Los ácidos nucleicos enzimáticos también pueden comprender modificaciones en los grupos de base, azúcar y/o fosfato. Un ácido nucleico enzimático ejemplar para su uso en los presentes métodos es una ribozima.

Los ácidos nucleicos enzimáticos pueden producirse de forma química o biológica, o pueden expresarse a partir de un plásmido o vector viral recombinante, como se ha descrito anteriormente para los productos génicos de miR aislados. Se describen métodos ejemplares para producir y ensayar moléculas de ARNbc o ARNip en Werner y Uhlenbeck (1995), *Nucl. Acids Res.* 23: 2092-96; Hammann *et al.* (1999), *Antisense and Nucleic Acid Drug Dev.* 9: 25-31; y Patente de Estados Unidos Nº 4.987.071 de Cech *et al.*

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

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

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

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

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

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

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

En los presentes métodos, puede administrarse un producto génico de miR o compuesto de inhibición de la expresión de producto génico de miR al sujeto como ARN desnudo, en combinación con un reactivo de suministro, o como un ácido nucleico (por ejemplo, un plásmido recombinante o vector viral) que comprende secuencias que expresan el producto génico de miR o compuesto de inhibición de la expresión del producto génico de miR. Los reactivos de suministro adecuados incluyen, por ejemplo, el reactivo lipófilo Mirus Transit TKO; lipofectina; lipofectamina; celfectina; policones (por ejemplo, polilisina) y liposomas.

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

Para suministrar a un sujeto un producto génico de miR o compuestos de inhibición de la expresión génica de miR (o ácidos nucleicos que comprenden secuencias que los codifican) se usan liposomas. Los liposomas también pueden aumentar la semivida en sangre de los productos génicos o ácidos nucleicos. Pueden formarse liposomas

adecuados a partir de lípidos formadores de vesículas convencionales, que generalmente incluyen fosfolípidos neutros o cargados negativamente y un esteroles, tal como colesterol. La selección de lípidos generalmente se guía por la consideración de factores, tales como el tamaño de liposoma deseado y la semivida de los liposomas en el torrente sanguíneo. Se conocen diversos métodos para preparar liposomas, por ejemplo, como se describe en Szoka *et al.* (1980), *Ann. Rev. Biophys. Bioeng.* 9: 467; y Patentes de Estados Unidos N° 4.235.871, 4.501.728, 4.837.028 y 5.019.369.

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

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

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

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

El resto inhibidor de la opsonización puede estar unido a la membrana del liposoma por una cualquiera de numerosas técnicas bien conocidas. Por ejemplo, un éster de N-hidroxisuccinimida de PEG puede estar unido a un anclaje soluble en lípidos de fosfatidiletanolamina, y después unido a una membrana. De forma similar, un polímero de dextrano puede derivatizarse con un anclaje soluble en lípidos de estearilamina mediante aminación reductora usando  $\text{Na}(\text{CN})\text{BH}_3$  y una mezcla de disolvente, tal como tetrahidrofurano y agua en una relación 30:12 a 60 °C.

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

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

2 o combinaciones de los mismos.

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

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

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

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

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

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

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

Por ejemplo, una composición farmacéutica sólida para administración oral puede comprender cualquiera de los vehículos y excipientes enumerados anteriormente y 10-95 %, preferentemente 25 %-75 %, del al menos un producto génico de miR o compuesto de inhibición de la expresión génica de miR (o al menos un ácido nucleico que comprende secuencias que los codifican). Una composición farmacéutica para administración por aerosol (de inhalación) puede comprender 0,01-20 % en peso, preferentemente 1 %-10 % en peso, del al menos un producto génico de miR o compuesto de inhibición de la expresión génica de miR (o al menos un ácido nucleico que comprende secuencias que los codifican) encapsulado en un liposoma como se ha descrito anteriormente, y un propulsor. También puede incluirse un vehículo según se desee; por ejemplo, lecitina para suministro intranasal.

Las composiciones farmacéuticas pueden comprender además uno o más agentes antineoplásicos. Las composiciones comprenden al menos un producto génico de miR o compuesto de inhibición de la expresión génica de miR (o al menos un ácido nucleico que comprende secuencias que los codifican) y al menos un agente quimioterapéutico. Los agentes quimioterapéuticos que son adecuados para los métodos divulgados en la presente memoria incluyen, pero sin limitación, agentes alquilantes de ADN, agentes antibióticos antitumorales, agentes antimetabólicos, agentes estabilizadores de tubulina, agentes desestabilizadores de tubulina, agentes antagonistas de hormonas, inhibidores de topoisomerasa, inhibidores de proteína quinasa, inhibidores de HMG-CoA, inhibidores de CDK, inhibidores de ciclina, inhibidores de caspasa, inhibidores de metaloproteína, ácidos nucleicos antisentido, ADN de triple hélice, aptámeros de ácidos nucleicos y agentes virales, bacterianos y exotóxicos

modificados molecularmente. Los ejemplos de agentes adecuados para las composiciones incluyen, pero sin limitación, arabinósido de citidina, metotrexato, vincristina, etopósido (VP-16), doxorubicina (adriamicina), cisplatino (CDDP), dexametasona, arglabina, ciclofosfamida, sarcolisina, metilnitrosourea, fluorouracilo, 5-fluorouracilo (5FU), vinblastina, camptotecina, actinomicina-D, mitomicina C, peróxido de hidrógeno, oxaliplatino, irinotecán, topotecán, leucovorina, carmustina, estreptozocina, CPT-11, taxol, tamoxifeno, dacarbacina, rituximab, daunorrubicina, 1-β-D-arabinofuranosilcitosina, imatinib, fludarabina, docetaxel, FOLFOX4.

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

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

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

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

### Ejemplificación

Los siguientes Materiales y Métodos se usaron en los Ejemplos:

#### Muestras

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

#### Microseries de microARN

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

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

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

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

### Análisis computacional

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

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

#### 25 Estadística

La comparación de cánceres combinados/tejido normal se realizó usando un número reducido de muestras de pulmón (80 muestras de cáncer y 40 normales), para equilibrar los diferentes tejidos numéricamente, produciendo un total de 404 muestras. Para análisis estadístico, se retuvieron 137 miR, cuyos valores de expresión estaban por encima de 256 (valor umbral) en al menos 30 % de las muestras, de las 228 que se midieron. Se usó un ensayo de T para identificar microARN expresados diferencialmente (Tabla 3). Los p valores del ensayo de T se corrigieron para múltiples procedimientos de ensayo y para controlar las tasas de error de Tipo I. Se obtuvieron p valores ajustados realizando una nueva toma de muestras con 500.000 permutaciones (Jung, S. H., *et al.* *Biostatistics* 6: 157-69 (2005)). Este análisis se realizó para evaluar los resultados usando el mismo método que Lu y colaboradores (Lu, J., *et al.*, *Nature* 435: 834-8(2005)).

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

#### 45 Resultados

Por el ensayo de T, se obtuvieron 43 miR expresados diferencialmente con un p valor ajustado por debajo de 0,05 (Tabla 3). Se sobreexpresaron 26 miR y 17 se infraexpresaron en relación con tejidos normales correspondientes cuando los seis cánceres sólidos se agruparon entre sí (mama, colon, pulmón, páncreas, próstata, estómago). Estos resultados indicaron que el espectro de miARN expresados en cánceres sólidos es muy diferente del de células normales (43 de 137 miARN, 31 %). Usando SAM, se identificaron 49 miARN expresados diferencialmente, de los cuales 34 estaban regulados positivamente (Tabla 4). Usando PAM, se identificaron 36 miARN sobreexpresados en

cáncer (indicado por puntuaciones de cáncer positivas) y 21 miR regulados negativamente (indicados por puntuaciones de cáncer negativas) como expresados diferencialmente (Tabla 5). Sin embargo, estos análisis no están adaptados para identificar alteraciones en la expresión de miR que da como resultado uniformemente transformación, debido a que la expresión de miR es muy específica de tejido (He, L., *et al.* Nature 435: 828-833 (2005); véase también FIG. 1 y FIG. 2).

5

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

10

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

miR	ID	Media de Cáncer	Media Normal	Estadística de ensayo	p sin procesar	p Aj
miR-21	Nº 47	11,538663	9,648338	7,861136	2,00E-06	2,00E-06
miR-141	Nº 137	9,024091	7,905398	6,238014	2,00E-06	2,00E-06
miR-212	Nº 208	13,540651	14,33617	-6-57942	2,00E-06	2,00E-06
miR-128a	Nº 113	12,32588	13,522675	-6,76388	2,00E-06	2,00E-06
prec						
miR-138-2	Nº 133	11,739557	13,144746	-7,01204	2,00E-06	2,00E-06
miR-228-2	Nº 221	11,279787	12,539366	-7,40557	2,00E-06	2,00E-06
miR-23b	Nº 51	14,169748	15,949736	-8,37744	2,00E-06	2,00E-06
miR-195	Nº 184	10,343991	9,172985	5,763262	2,00E-06	1,00E-05
miR-213	Nº 209	12,686966	13,661763	-5,83132	4,00E-06	1,00E-05
prec						
miR-29b-2	Nº 95	11,27556	9,940731	3,660854	2,00E-06	1,40E-05
miR-199a-1	Nº 191	10,032008	8,920183	5,528849	2,00E-06	3,00E-05
miR-9-3	Nº 28	11,461922	12,570412	-5,43006	2,00E-06	4,60E-05
miR-12Sa	Nº 114	13,024235	13,856624	-5,35102	6,00E-06	7,20E-05
let-7a-1	Nº 1	12,616569	13,455246	-5,35346	2,00E-06	7,20E-05
let-7b	Nº 5	13,43636	14,068521	-5,17701	1,00E-05	0,000146
miR-16-2	Nº 39	10,460707	9,305895	5,048375	4,00E-06	0,000224
miR-199a-2	Nº 192	9,714225	9,759237	4,862553	1,00E-05	0,000494
miR-152	Nº 151	11,388676	12,357529	-4,83716	2,00E-06	0,00053
prec						
miR-16-1	Nº 38*	10,443169	9,338182	4,755258	1,00E-05	0,00071
miR-30d	Nº 72	13,982017	14,775206	-4,5707	1,50E-05	0,001476
miR-34a	Nº 78	10,675566	9,63769	4,467301	2,60E-05	0,00217
miR-17-5p	Nº 41	11,567244	10,281468	4,341834	3,80E-05	0,0034
miR-128b	Nº 115	10,930395	9,947746	4,304764	3,80E-05	0,03912
miR-20a	Nº 46	11,409852	10,19284	4,304678	3,20E-05	0,003912
miR-181b-1	Nº 211	9,577504	8,804294	4,285968	4,80E-05	0,004126
prec						
miR-132	Nº 121	9,599947	8,175966	4,254737	5,60E-05	0,004126
miR-200b	Nº 195	9,475221	8,527243	4,221511	4,00E-05	0,0052
let-7a-3	Nº 4	10,436089	9,511546	4,08952	0,000104	0,008242
miR-138-1	Nº 132	8,299613	9,200253	-4,05204	5,60E-05	0,00931
miR-29c	Nº 65	11,291005	10,326912	4,019385	0,000144	0,010312
miR-29a	Nº 62	11,3818359	10,461075	4,013697	0,00015	0,010398
miR-96	Nº 86	11,37218	12,136636	-3,94825	0,000138	0,012962
miR-191	Nº 177	13,498207	12,729872	3,817228	0,000158	0,02015
miR-37a	Nº 59	10,399338	9,548582	3,715048	0,000344	0,028096
let-7g	Nº 15	10,819688	10,01157	3,653239	0,000426	0,033874
miR-9-1	Nº 24	10,102819	9,212988	3,651886	0,000388	0,033874
miR-125a	Nº 107	10,960998	10,005312	3,651356	0,000452	0,033874
miR-95	Nº 84	9,435733	8,751331	3,59406	0,000478	0,039594
miR-155	Nº 157	12,505359	13,231221	-3,58369	0,000614	0,040394
miR-199b	Nº 194	9,755066	9,082751	3,55934	0,000588	0,04314
miR-24-2	Nº 54	12,611696	11,612557	3,518774	0,00087	0,048278
let-7e	Nº 11	12,497795	13,055093	-3,51589	0,00054	0,048354
miR-92-1	Nº 81	16,081074	16,592426	-3,50446	0,000928	0,49828

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

ES 2 536 423 T3

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

miR	ID	Valor d.	devtip	Valor p	Valor q	Factor de R
miR-21	Nº 47	3,156	0,24	0	0	2,593
miR-23b	Nº 51	-3,117	0,212	0	0	0,443
miR-138-2	Nº 133	-3,514	0,2	0	0	0,402
miR-218-2	Nº 221	-2,383	0,17	0	0	0,384
miR-29h-2	Nº 95	2,246	0,236	0	0	1,868
miR-128a	Nº 113	-2,235	0,177	0	0	0,368
prec						
miR-195	Nº 184	2,085	0,203	0	0	1,695
miR-141	Nº 137	2,08	0,179	0	0	2,459
miR-199a-1	Nº 191	1,987	0,201	0	0	1,945
miR-9-3	Nº 28	-1,97	0,204	0	0	0,433
miR-16-3	Nº 39	1,966	0,229	0	0	1,788
miR-17-5p	Nº 41	1,964	0,296	0	0	0,725
miR-20a	Nº 46	1,898	0,283	0	0	0,969
miR-16-1	Nº 33	1,87	0,332	0	0	1,447
miR-212	Nº 209	-1,854	0,167	0	0	0,509
prec						
miR-34a	Nº 78	1,756	0,232	0	0	1,219
miR-152	Nº 151	-1734	0,2	0	0	0,46
prec						
miR-199a-2	Nº 192	1,731	0,196	0	0	1,838
miR-128b	Nº 115	1,674	0,238	0	0	1,266
miR-212	Nº 208	-1,659	0,121	0	0	0,627
let-7a-1	Nº 1	-1,628	0,157	0	0	0,461
miR-200b	Nº 195	1,626	0,225	0	0	1,432
miR-128a	Nº 114	-1,619	0,156	0	0	0,511
miR-29c	Nº 65	1,611	0,24	0	0	1,225
let-7a-3	Nº 4	1,581	0,226	0	0	1,109
miR-29a	Nº 62	1,563	0,329	0	0	1,706
miR-24-2	Nº 54	1,555	0,284	0	0	0,831
miR-138-1	Nº 132	-1,551	0,222	0	0	0,432
miR-125a	Nº 107	1,541	0,262	0	0	1,164
miR-106a	Nº 99	1,514	0,275	0	0	0,952
miR-132	Nº 121	1,496	0,192	0	0	2,158
miR-30d	Nº 72	-1,491	0,174	0	0	0,424
miR-9-1	Nº 24	1,478	0,244	0	0	0,763
miR-27a	Nº 59	1,448	0,229	0	0	1,174
miR-181b-1	Nº 211	1,435	0,18	0	0	1,525
prec						
let-7g	Nº 15	1,394	0,221	0	0	1,072
miR-96	Nº 86	-1,384	0,194	0	0	0,519
miR-191	Nº 177	1,372	0,201	0	0	1,165
miR-93-1	Nº 83	1,363	0,266	0	0	0,775
miR-136	Nº 130	-1,355	0,267	0	0	0,364
miR-205	Nº 201	1,343	0,309	0	0	1,281
miR-185	Nº 170	1,287	0,222	0,001	0,001	0,609
miR-125b-1	Nº 109	1,262	0,283	0,001	0,001	1,215
miR-10a	Nº 30	1,252	0,227	0,001	0,001	1,643
miR-95	Nº 84	1,247	0,19	0,001	0,001	1,509
miR-199b	Nº 194	1,228	0,189	0,001	0,001	1,246
miR-10b	Nº 32	1,219	0,232	0,002	0,001	1,342
let-7i	Nº 10	1,216	0,203	0,002	0,001	1,026
miR-210	Nº 205	1,213	0,237	0,002	0,001	1,088

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

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

miR	ID	Puntuación de cáncer sólido	Puntuación de tejidos normales
miR-21	Nº 47	0,0801	-0,2643
miR-138-3	Nº 133	-0,055	0,1815
miR-218-2	Nº 221	-0,0535	0,1765
miR-23b	Nº 51	-0,0516	0,17
miR-128a prec	Nº 113	-0,0498	0,1642
miR-29b-2	Nº 95	0,0457	-0,1508
miR-195	Nº 184	0,0404	-0,1333
miR-17-5p	Nº 41	0,0383	-0,1263
miR-9-3	Nº 28	-0,0357	0,1176
miR-212 prec	Nº 209	-0,0342	0,1129
miR-20a	Nº 46	0,0322	-0,1061
miR-141	Nº 137	0,0322	-0,1061
miR-199-1	Nº 191	0,0319	-0,1053
miR-16-2	Nº 39	0,0315	-0,1037
miR-152 prec	Nº 151	-0,0283	0,0933
miR-16-1	Nº 38	0,0277	-0,0913
miR-34a	Nº 78	0,0269	-0,0886
miR-212	Nº 208	-0,0265	0,0875
let-7a-1	Nº 1	-0,0264	0,0872
miR-128a	Nº 114	-0,0259	0,0855
miR-128b	Nº 115	0,0254	-0,0839
miR-24-2	Nº 54	0,0244	-0,0803
miR-29c	Nº 65	0,0234	-0,0738
miR-199a-2	Nº 192	0,0323	-0,0736
let-7a-3	Nº 4	0,0321	-0,073
miR-191	Nº 177	0,0188	-0,062
miR-125a	Nº 107	0,0186	-0,0613
miR-30d	Nº 72	-0,0185	0,061
miR-29a	Nº 62	0,0184	-0,0608
miR-106a	Nº 99	0,0177	-0,0584
miR-93-1	Nº 83	0,0163	-0,0537
miR-200b	Nº 195	0,0159	-0,0524
let-7g	Nº 15	0,0158	-0,0521
miR-27a	Nº 59	0,0157	-0,0518
miR-96	Nº 86	-0,0156	0,0514
let-7b	Nº 5	-0,0152	0,0501
miR-138-1	Nº 132	-0,0151	0,0499
miR-9-1	Nº 24	0,0136	-0,0448
miR-181b-1 prec	Nº 211	0,0134	-0,0442
miR-155	Nº 157	-0,0128	0,0423
miR-132	Nº 121	0,0127	-0,0418
miR-136	Nº 130	-0,0112	0,037
let-7i	Nº 10	0,0103	-0,034
miR-210	Nº 205	0,0074	-0,0245
miR-205	Nº 201	0,0073	-0,024
*. miR-185	Nº 170	0,0071	-0,0234
miR-24-1	Nº 52	0,007	-0,023
miR-199b	Nº 194	0,0064	-0,021
miR-125b-1	Nº 109	0,006	-0,0199
miR-206 prec	Nº 203	-0,005	0,0166
miR-10a	Nº 30	0,0045	-0,015
miR-95	Nº 84	0,0045	-0,0149
let-7c	Nº 11	-0,0039	0,013
miR-124a-3	Nº 106	-0,0028	0,0091
miR-10b	Nº 32	0,002	-0,0066
miR-185 prec	Nº 171	-0,0014	0,0047
miR-92-1	Nº 81	-2,00E-04	5,00E-04

\* - T=1,5 y error de clasificación equivocada = 0,176. Treinta y seis miR sobreexpresados en cáncer están indicados por puntuaciones de cáncer positivas; 21 miR regulados negativamente están indicados por puntuaciones de cáncer negativas.

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

Resultados

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

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

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

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

Tabla 7. microARN desregulados en cánceres comunes sólidos\*.

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

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

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

miR	Puntuación de cáncer	Puntuación normal
miR-21 (Nº 47)	0,0331	-0,4364
miR-29b-2 (Nº 95)	0,0263	-0,3467
miR-146 (Nº 144)	0,0182	-0,2391
miR-125b-2 (Nº 111)	-0,0174	0,2286
miR-125b-1 (Nº 109)	-0,0169	0,222
miR-10b (Nº 32)	-0,0164	0,2166
miR-145 (Nº 143)	-0,0158	0,2076
miR-181a (Nº 158)	0,0153	-0,201
miR-140 (Nº 136)	-0,0122	0,1613
miR-213 (Nº 160)	0,0116	-0,1527
miR-29a prec (Nº 63)	0,0109	-0,1441
miR-181b-1 (Nº 210)	0,0098	-0,1284
miR-199b (Nº 194)	0,0089	-0,1172
miR-29b-1 (Nº 64)	0,0084	-0,1111
miR-130a (Nº 120)	-0,0076	0,1001
miR-155 (Nº 157)	0,0072	-0,0951
let-7a-2 (Nº 3)	-0,0042	0,0554
miR-205 (Nº 201)	-0,004	0,0533
miR-29c (Nº 65)	0,0032	-0,0423

miR-224 (Nº 228)	-0,003	0,0399
miR-100 (Nº 91)	-0,0021	0,0283
miR-31 (Nº 73)	0,0017	-0,022
miR-30c (Nº 70)	-7,00E-04	0,009
miR-17-5p (Nº 41)	7,00E-04	-0,0089
miR-210 (Nº 205)	4,00E-04	-0,0057
miR-122a (Nº 101)	4,00E-04	-0,005
miR-16-2 (Nº 39)	-1,00E-04	0,0013

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

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

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

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

5

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

miR	Puntuación de cáncer	Puntuación normal
miR-21 (Nº 47)	0,175	-0,175
miR-205 (Nº 201)	0,1317	-0,1317
miR-200b (Nº 195)	0,1127	-0,1127
miR-9-1 (Nº 24)	0,1014	-0,1014
miR-210 (Nº 205)	0,0994	-0,0994
miR-148 (Nº 146)	0,0737	-0,0737
miR-141 (Nº 137)	0,0631	-0,0631
miR-132 (Nº 121)	0,0586	-0,0586
miR-128b (Nº 115)	0,0559	-0,0559
let-7g (Nº 15)	0,0557	-0,0557
miR-16-2 (Nº 39)	0,0547	-0,0547
miR-129-1/2 prec (Nº 118)	0,0515	-0,0515
miR-126* (Nº 102)	-0,0406	0,0406
miR-142-as (Nº 139)	0,0366	-0,0366
miR-30d (Nº 72)	-0,0313	0,0313
miR-30a-5p (Nº 66)	-0,0297	0,0297
miR-7-2 (Nº 21)	0,0273	-0,0273
miR-199a-1 (Nº 191)	0,0256	-0,0256
miR-127 (Nº 112)	0,0254	-0,0254

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

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

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

miR	Puntuación de cáncer	Puntuación normal
miR-103-2 (Nº 96)	0,4746	-1,582
miR-103-1 (Nº 97)	0,4089	-1,3631
miR-24-2 (Nº 54)	0,4059	-1,3529
miR-107 (Nº 100)	0,3701	-1,2336
miR-100 (Nº 91)	0,3546	-1,182
miR-125b-2 (Nº 111)	0,3147	-1,0489
miR-125b-1 (Nº 109)	0,3071	-1,0237
miR-24-1 (Nº 52)	0,2846	-0,9488
miR-191 (Nº 177)	0,2661	-0,887
miR-23a (Nº 50)	0,2586	-0,8619
miR-26a-1 (Nº 56)	0,2081	-0,6937
miR-125a (Nº 107)	0,1932	-0,644
miR-130a (Nº 120)	0,1891	-0,6303
miR-26b (Nº 58)	0,1861	-0,6203
miR-145 (Nº 143)	0,1847	-0,6158
miR-221 (Nº 224)	0,177	-0,59
miR-126* (Nº 102)	0,1732	-0,5772
miR-16-2 (Nº 39)	0,1698	-0,5659
miR-146 (Nº 144)	0,1656	-0,552
miR-214 (Nº 212)	0,1642	-0,5472
miR-99b (Nº 89)	0,1636	-0,5454
miR-128b (Nº 115)	0,1536	-0,512
miR-155 (Nº 157)	-0,1529	0,5098
miR-29b-2 (Nº 95)	0,1487	-0,4956
miR-29a (Nº 62)	0,1454	-0,4848
miR-25 (Nº 55)	0,1432	-0,4775
miR-16-1 (Nº 38)	0,1424	-0,4746
miR-99a (Nº 90)	0,1374	-0,4581
miR-224 (Nº 228)	0,1365	-0,4549
miR-30d (Nº 72)	0,1301	-0,4336
miR-92-2 (Nº 82)	0,116	-0,3865
miR-199a-1 (Nº 191)	0,1158	-0,3861
miR-223 (Nº 227)	0,1141	-0,3803
miR-29c (Nº 65)	0,113	-0,3768
miR-30b (Nº 68)	0,1008	-0,3361
miR-129-112 (Nº 117)	0,1001	-0,3337
miR-197 (Nº 189)	0,0975	-0,325
miR-17-5p (Nº 41)	0,0955	-0,3185
miR-30c (Nº 70)	0,0948	-0,316
miR-7-1 (Nº 19)	0,0933	-0,311

miRs-93-1 (Nº 83)	0,0918	-0,3061
miR-140 (Nº 136)	0,0904	-0,3015
miR-30a-5p (Nº 66)	0,077	-0,2568
miRs-132 (Nº 121)	0,0654	-0,2179
miR-181b-1 (Nº 210)	0,0576	-0,1918
miR-152 prec (Nº 151)	-0,0477	0,1591
miR-23b (Nº 51)	0,0469	-0,1562
miR-20a (Nº 46)	0,0452	-0,1507
miRs-222 (Nº 225)	0,0416	-0,1385
miR-21a (Nº 59)	0,0405	-0,1351
miRs-92-1 (Nº 81)	0,0332	-0,1106
miRs-21 (Nº 47)	0,0288	-0,0959
miR-129-112 prec (Nº 118)	0,0282	-0,0939
miR-150 (Nº 148)	0,0173	-0,0578
miR-32 (Nº 75)	0,0167	-0,0558
miR-106a (Nº 99)	0,0142	-0,0473
miR-29b-1 (Nº 64)	0,0084	-0,028

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

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

miR	Puntuación de cáncer	Puntuación normal
let-7d (Nº 8)	0,0528	-0,4227
miR-128a prec (Nº 113)	-0,0412	0,3298
miR-195 (Nº 184)	0,04	-0,3199
miR-203 (Nº 197)	0,0356	-0,2851
let-7a-2 prec (Nº 2)	-0,0313	0,2504
miR-34a (Nº 78)	0,0303	-0,2428
miR-20a (Nº 46)	0,029	-0,2319
miR-218-2 (Nº 221)	-0,0252	0,2018
miR-29a (Nº 62)	0,0247	-0,1978
miR-25 (Nº 55)	0,0233	-0,1861
miR-95 (Nº 84)	0,0233	-0,1861
miR-197 (Nº 189)	0,0198	-0,1587
miR-135-2 (Nº 128)	0,0198	-0,1582
miR-187 (Nº 173)	0,0192	-0,1535
miR-196-1 (Nº 185)	0,0176	-0,1411
miR-148 (Nº 146)	0,0175	-0,1401
miR-191 (Nº 177)	0,017	-0,136
miR-21 (Nº 47)	0,0169	-0,1351
let-7i (Nº 10)	0,0163	-0,1303
miR-198 (Nº 190)	0,0145	-0,1161
miR-199a-2 (Nº 192)	0,0136	-0,1088
miR-30c (Nº 70)	0,0133	-0,1062
miR-11-5p (Nº 41)	0,0132	-0,1053
miR-92-2 (Nº 82)	0,012	-0,0961
miR-146 (Nº 144)	0,0113	-0,0908
miR-181b-1 prec (Nº 211)	0,011	-0,0878
miR-32 (Nº 75)	0,0109	-0,0873
miR-206 (Nº 202)	0,0104	-0,083
miR-184 prec (Nº 169)	0,0096	-0,0764
miR-29a prec (Nº 63)	-0,0095	0,076
miR-29b-2 (Nº 95)	0,0092	-0,0739
miR-149 (Nº 147)	-0,0084	0,0676
miR-181b-1 (Nº 210)	0,0049	-0,0392
miR-196-1 prec (Nº 186)	0,0042	-0,0335
miR-93-1 (Nº 83)	0,0039	-0,0312
miR-223 (Nº 227)	0,0038	-0,0308
miR-16-1 (Nº 38)	0,0028	-0,0226
miR-101-1 prec (Nº 92)	0,0015	-0,0123
miR-124a-1 (Nº 104)	0,0015	-0,0119
miR-26a-1 (Nº 56)	0,0015	-0,0119

miR-214 (Nº 212)	0,0013	-0,0105
miR-27a (Nº 59)	0,0011	-0,0091
miR-24-1 (Nº 53)	-8,00E-04	0,0067
miR-106a (Nº 99)	7,00E-04	-0,0057
miR-199a-1 (Nº 191)	4,00E-04	-0,0029

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

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

miR	Puntuación de cáncer	Puntuación normal
miR-223 (Nº 227)	0,1896	-0,1806
miR-21 (Nº 47)	0,1872	-0,1783
miR-218-2 (Nº 221)	-0,1552	0,1478
miR-103-2 (Nº 96)	0,1206	-0,1148
miR-92-2 (Nº 82)	0,1142	-0,1088
miR-25 (Nº 55)	0,1097	-0,1045
miR-136 (Nº 130)	-0,1097	0,1045
miR-191 (Nº 177)	0,0946	-0,0901
miR-221 (Nº 224)	0,0919	-0,0876
miR-125b-2 (Nº 111)	0,0913	-0,0869
miR-103-1 (Nº 97)	0,0837	-0,0797
miR-214 (Nº 212)	0,0749	-0,0713
miR-222 (Nº 225)	0,0749	-0,0713
miR-212 prec (Nº 209)	-0,054	0,0514
miR-125b-1 (Nº 109)	0,0528	-0,0503
miR-100 (Nº 91)	0,0526	-0,0501
miR-107 (Nº 100)	0,0388	-0,0369
miR-92-1 (Nº 81)	0,0369	-0,0351
miR-96 (Nº 86)	-0,0306	0,0291
miR-192 (Nº 178)	0,0236	-0,0224
miR-23a (Nº 50)	0,022	-0,021
miR-2.15 (Nº 213)	0,0204	-0,0194
miR-7-2 (Nº 21)	0,0189	-0,018
miR-138-2 (Nº 133)	-0,0185	0,0176
miR-24-1 (Nº 52)	0,0151	-0,0144
miR-99b (Nº 89)	0,0098	-0,0093
miR-33b (Nº 76)	-0,0049	0,0046
miR-24-2 (Nº 54)	0,0041	-0,0039

\* - T=1, 28 miR seleccionados, error de clasificación equivocada después de validación cruzada de 0,19. Veintidós miR sobreexpresados en cáncer se indican por puntuaciones de cáncer positivas; 6 miR regulados negativamente se indican por puntuaciones de cáncer negativas.

5

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

miR	N	Tipo de Tumor
miR-21	6	Mama Colon Pulmón Páncreas Próstata Estómago
miR-17-5p	5	Mama Colon Pulmón Páncreas Próstata
miR-191	5	Colon Pulmón Páncreas Próstata Estómago
miR-29b-2	4	Mama Colon Páncreas Próstata
miR-223	4	Colon Páncreas Próstata Estómago
miR-128b	3	Colon Pulmón Páncreas
miR-199a-1	3	Pulmón Páncreas Próstata
miR-24-1	3	Colon Páncreas Estómago
miR-24-2	3	Colon Páncreas Estómago

miR	N	Tipo de Tumor
miR-146	3	Mama Páncreas Próstata
miR-155	3	Mama Colon Pulmón
miR-181b-1	3	Mama Páncreas Próstata
miR-20a	3	Colon Páncreas Próstata
miR-107	3	Colon Páncreas Estómago
miR-32	3	Colon Páncreas Próstata
miR-92-2	3	Páncreas Próstata Estómago
miR-214	3	Páncreas Próstata Estómago
miR-30c	3	Colon Páncreas Próstata
miR-25	3	Páncreas Próstata Estómago
miR-221	3	Colon Páncreas Estómago
miR-106a	3	Colon Páncreas Próstata
* - La lista incluye 21 microARN regulados positivamente habitualmente en 3 o más (N) tipos de cánceres sólidos (p valor = $2,5 \times 10^{-3}$ ).		

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

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

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

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

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

*Materiales y métodos:*

5 *Predicciones de diana de oncogén y supresor de tumores*

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

15 *Ensayos in vitro de diana*

Para experimentos de indicador de luciferasa, se amplificaron segmentos UTR 3' de Rb1, TGFBR2 y Plag1 que se predice que interaccionarán con microARN asociados con cáncer específico por PCR a partir de ADN genómico humano y se insertaron en el vector de control pGL3 (Promega) usando el sitio XbaI inmediatamente cadena abajo del codón de terminación de la luciferasa. La línea celular megacariocítica humana, MEG-01, se cultivó en FBS 10 % en medio RPMI 1640, complementado con aminoácido no esencial 1x y 1 mmol de piruvato sódico a 37 °C en una atmósfera humidificada de CO2 5 %. Las células se cotransfectaron en placas de 12 pocillos usando siPORT neoFX (Ambion, Austin, TX), de acuerdo con el protocolo del fabricante, con 0,4 µg del vector indicador de luciferasa de luciérnaga y 0,08 µg del vector de control que contiene luciferasa de Renilla, pRL-TK (Promega). Para cada pocillo, se usaron oligonucleótidos de microARN (Dharmacon Research, Lafayette, CO) y oligonucleótidos antisentido o mezclados (Ambion) a una concentración de 10 nM. Las actividades de luciferasa de luciérnaga y Renilla se midieron consecutivas a las 24 horas después de la transfección usando ensayos de luciferasa dobles (Promega).

*Transferencia de Western para RB1*

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

35 *Resultados*

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

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

TGFBR2, además de inactivación mutacional (Biswas, S., *et al.*, Cancer Res. 64: 687-692 (2004)).

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

10 Estas pruebas experimentales refuerzan la hipótesis de que genes clave del cáncer están regulados por expresión aberrante en miR en cánceres sólidos. Estos datos añaden nuevos ejemplos a la lista de microARN con importantes dianas de genes de cáncer, como se ha mostrado previamente por Johnsson *et al.* (Johnson, S. M., *et al.*, Cell 120: 635-647 (2005)) para la interacción let-7:Ras, O'Donnell *et al.* (O'Donnell, K. A., *et al.*, Nature 435: 839-843 (2005)) para la interacción miR-17-5p:cMyc, y Cimmino *et al.* (Cimmino, A., *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 102: 13944-13949 (2005)) para la interacción mir-16:Bc12. Notablemente, miR-17-5p y miR-16 son miembros del distintivo de

15 cáncer sólido de miARN descrito en la presente memoria.

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

20

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

miR-20	ETV1	gen variante de ets 1
miR-125b	ETV6	gen variante de ets 6 (oncogén TEL)
miR-223	FAT	homólogo de supresor de tumores FAT ( <i>Drosophila</i> )
miR-223, miR-125b, miR-218	FGFR2	receptor de factor de crecimiento de fibroblastos 2
miR-92	FLI1	integración de virus de leucemia de Friend 1
miR-24, miR-20	FLT1	tirosina quinasa 1 relacionada con fins (factor de crecimiento endotelial vascular/receptor de factor de permeabilidad vascular)
miR-221	FOS	homólogo del oncogén viral de osteosarcoma murino v-fos FBJ
miR-92	FOXG1B	G1B de caja forkhead
miR-223	FOXO3A	O3A de caja forkhead box
miR-125b	VOLGA5	autoantígeno de golgi, subfamilia a de golgina, 5 (PTC5)
miR-138	GPHN	gefirina (GPH)
miR-107, miR-223, miR-20, miR-216	HLF	factor de leucemia hepática
miR-26a, miR-107	HMGA1	gancho AT de grupo de alta movilidad 1
miR-20	HOXA13	A13 de caja homeótica
miR-92	HOXA9	A9 de caja homeótica
miR-125b	IRF4	factor regulador de interferón 4
miR-146, miR-20, miR-138	JAZF1	yuxtapuesto con otro gen de dedo de cinc 1
miR-92	JUN	homólogo del oncogén 17 del virus de sarcoma aviar v-jun
miR-155	KRAS	homólogo del oncogén viral de sarcoma de rata de Kirsten 2 v-Ki-ras 2
miR-218	LASP1	proteína LIM y SH3 1
miR-218	LHFP	compañero de fusión de HMGIC de lipoma
miR-125b, miR-218	LIFR	receptor de factor inhibidor de leucemia
miR-223	LMO2	dominio de LIM solamente 2 (tipo rombotina 1) (RBTN2)
miR-223, miR-155, miR-125b, miR-92	MAF	homólogo del oncogén de fibrosarcoma musculoaoneurótico (aviar) v-maf
miR-92	MAP2K4	proteína quinasa quinasa activada por mitógeno 4
miR-146, miR-20	MAP3K8	proteína quinasa quinasa activada por mitógeno 8
miR-125b	MAX	proteína MAX
miR-218	MCC	mutada en cánceres colorrectales
miR-24	MEN1	neoplasia endocrina múltiple I
miR-138	MLLT6	leucemia mieloide/linfoide o de linaje mixto (homólogo de trithorax, <i>Drosophila</i> ) translocado a 6 (AF17)
miR-192	MSN	moesina
	MYB	homólogo del oncogén viral de mieloblastosis aviar v-myb
miR-107, miR-223, miR-146, miR-221, miR-155, miR-218	MYBL1	tipo homólogo de oncogén viral de mieloblastosis aviar v-myb 1
miR-107, miR-20	MYCN	derivado de neuroblastoma de oncogén relacionado con virus de mielocistomatosis aviar v-myc
miR-107, miR-92	MYH9	miosina, polipéptido pesado 9, no muscular
miR-24	MYST4	histona acetiltransferasa MYST (leucemia monocítica) 4 (MORF)
miR-20	NBL1	neuroblastoma, supresión de tumorigenicidad 1
miR-125b	NIN	nineína (proteína que interacciona con GSK3B)
miR-26a, miR-107	NKTR	secuencia de reconocimiento de tumor de citolítica natural
miR-92	NOTCH1	homólogo de Notch 1, asociado a translocación ( <i>Drosophila</i> ) (TAN1)
miR-24	NTRK3	tirosina quinasa neurotrófica, receptor, tipo 3
miR-125b	PCSK7	subtilisina de proproteína convertasa/quexina tipo 7
miR-24, miR-146	PER1	homólogo de periodo 1 ( <i>Drosophila</i> )
miR-146, miR-125b, miR-138, miR-155	PHOX28	homeocaja de tipo emparejado 2b
miR-24, miR-26a	P/CALM	proteína de ensamblaje de clatrina de unión a fosfatidilinositol (CALM)
miR-24, miR-26a, miR-21, miR-107, miR-20, miR-155	PIM1	oncogén pim-1
miR-218	PLAG1	gen de adenoma pleiomórfico 1
miR-24, miR-221	RAB8A	RAB8A, miembro de la familia de oncogén RAS
	RALA	homólogo A del oncogén viral de leucemia de simio v-ral (relacionado con ras)
miR-138	RARA	receptor de ácido retinoico, alfa
miR-20, miR-192	RB1	retinoblastoma 1 (incluyendo osteosarcoma)
miR-20	RBL1	tipo retinoblastoma 1 (p107)
miR-20	RBL2	tipo retinoblastoma 2 (p130)
miR-155, miR-138	REL	homólogo de oncogén viral de reticuloendoteliosis aviar v-rel
miR-20, miR-138	RHOC	familia del gen homólogo de ras, miembro C
miR-20, miR-192	RUNX1	factor de transcripción relacionado con runt 1 (AML1)
miR-107, miR-223	SEPT6	septina 6

miR-146, miR-20, miR-125b	SET	translocación de SET
miR-21, miR-20, miR-155, miR-218	SKI	homólogo de oncogén viral de sarcoma aviar v-ski
miR-26a, miR-146	SMAD4	SMAD, homólogo 4 de madres contra DPP ( <i>Drosophila</i> )
miR-155	SPI1	oncogén de integración proviral de virus formador de focos de bazo (SFFV) spi1
miR-125b	SS18	translocación de sarcoma sinovial, cromosoma 18
miR-107, miR-155	SUFU	supresor de homólogo fusionado ( <i>Drosophila</i> )
miR-92	TAF15	ARN polimerasa II TAF15, factor asociado a proteína de unión a caja TATA (TBP), 68 kDa
miR-26a, miR-221, miR-138	TCF12	factor de transcripción 12 (HTF4, factores de transcripción de hélice-bucle-hélice 4)
miR-21, miR-20	TGFBR2	factor de crecimiento transformante, receptor beta II (70-80 kD)
miR-24, miR-26a, miR-92	TOP1	topoisomerasa (ADN) I
miR-138	TPM4	tropomiosina 4
miR-120	TRIP11	factor de interacción con el receptor de hormona tiroidea 11
miR-92	TSC1	esclerosis tuberosa 1
miR-20	TSG101	gen de susceptibilidad tumoral 101
miR-20	TUSC2	candidato supresor de tumores 2
miR-24	VAV1	oncogén vav 1
miR-125b	VAV2	oncogén vav 2
miR-107	WHSC1	candidato de síndrome de Wolf-Hirschhorn 1 (MMSET)
miR-138	WHSC1L1	tipo candidato 1 de síndrome de Wolf-Hirschhorn 1 (NSD3)
miR-26a	WNT5A	familia del sitio de integración de MNDTV de tipo wingless, miembro 5A
miR-26a, miR-20, miR-125b	YES1	homólogo del oncogén viral de sarcoma de Yamaguchi 1 v-yes-1
miR-107, miR-221	ZNF198	proteína de dedo de cinc 198
miR-218	ZNFN1A1	proteína de dedo de cinc, subfamilia 1A, 1 (Ikaros)

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

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

5

LISTADO DE SECUENCIAS

10

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

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

15

<130> 1-28349

<140> 12/160.061

<141> 03-01-2008

20

<150> PCT/US07/000159

<151> 03-01-2007

<150> 60/756.585

<151> 05-01-2006

25

<160> 498

<170> PatentIn versión 3.5

30

<210> 1

<211> 90

<212> ARN

<213> *Homo sapiens*

35

<400> 1

ES 2 536 423 T3

	<b>cacuguggga ugagguagua gguuguauag uuuuaggguc acaccacca cugggagaua</b>	<b>60</b>
	<b>acuauacaau cuacugucuu uccuaacgug</b>	<b>90</b>
5	<210> 2 <211> 72 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 2	
	agguugaggu aguagguugu auaguuuaga auuacaucac gggagauaac uguacagccu	60
10	ccuagcuuuc cu 72	
	<210> 3 <211> 74 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
15	<400> 3	
	<b>gggugaggua guagguugua uaguuuaggg cucugcccug cuauaggaua acuauacaau</b>	<b>60</b>
	<b>cuacugucuu uccu</b>	<b>74</b>
20	<210> 4 <211> 107 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
25	<400> 4	
	<b>gugacugcau gcucccaggu ugagguagua gguuguauag uuuagaauua cacaaagggag</b>	<b>60</b>
	<b>auaacuguaac agccuccuag cuuuccuugg gucuugcacu aaacaac</b>	<b>107</b>
30	<210> 5 <211> 85 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
35	<400> 5	
	<b>ggcgggguga gguaguaggu ugugugguuu cagggcagug auguugcccc ucggaagaua</b>	<b>60</b>
	<b>acuauacaac cuacugccuu cccug</b>	<b>85</b>
40	<210> 6 <211> 84 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
45	<400> 6	
	<b>gcauccgggu ugagguagua gguuguauagg uuuagaguua caccucggga guuaacugua</b>	<b>60</b>
	<b>caaccuucua gcuuuccuug gaggc</b>	<b>84</b>
50	<210> 7 <211> 87 <212> ARN	

ES 2 536 423 T3

	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 7	
	<b>ccuaggaaga gguaguaggu ugc<u>au</u>aguuu uagggcaggg auuuugccca caaggaggua</b>	<b>60</b>
5	<b>acuauacgac cugcugccuu ucuuagg</b>	<b>87</b>
	<210> 8	
	<211> 85	
10	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 8	
	<b>cuaggaagag guaguaguuu gcauaguuu agggcaaaga uuuugcccac aaguaguag</b>	<b>60</b>
	<b>cuauacgacc ugcagccuuu uguag</b>	<b>85</b>
15	<210> 9	
	<211> 85	
	<212> ARN	
20	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 9	
	<b>cuggcugagg uaguaguug ugcuguuggu cggguuguga cauugcccgc uguggagaua</b>	<b>60</b>
	<b>acugcgcaag cuacugccuu gcuag</b>	<b>85</b>
25	<210> 10	
	<211> 79	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
30	<400> 10	
	<b>ccccggcuga gguaggaggu uguauaguug agggaggacac ccaaggagau cacuauacgg</b>	<b>60</b>
	<b>ccuccuagcu uuccccagg</b>	<b>79</b>
35	<210> 11	
	<211> 87	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
40	<400> 11	
	<b>ucagagugag guaguagauu guauaguugu gggguaguga uuuuaccug uucaggagau</b>	<b>60</b>
	<b>aacuauacaa ucuauugccu ucccuga</b>	<b>87</b>
45	<210> 12	
	<211> 89	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 12	
	<b>cugugggag agguaguaga uuguauaguu gugggguagu gauuuuacc uguucaggag</b>	<b>60</b>
50	<b>auaacuauac aaucuauugc cuucccuga</b>	<b>89</b>

ES 2 536 423 T3

	<210> 13		
	<211> 85		
	<212> ARN		
5	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 13		
	<b>cugugggaug agguaguaga uuguauaguu uuagggucau accccaucuu ggagauaacu</b>	<b>60</b>	
	<b>auacagucua cugucuuucc cacgg</b>	<b>85</b>	
10	<210> 14		
	<211> 108		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
15	<400> 14		
	<b>uugccugauu ccaggcugag guaguaguuu guacaguuuug agggucuaug auaccacccg</b>	<b>60</b>	
	<b>guacaggaga uaacuguaca gggcacugcc uugccaggaa cagcgcgc</b>	<b>108</b>	
20	<210> 15		
	<211> 85		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
25	<400> 15		
	<b>cuggcugagg uaguaguuuug ugcuguuggu cggguuguga cauugcccgc uguggagaua</b>	<b>60</b>	
	<b>acugcgcaag cuacugccuu gcuag</b>	<b>85</b>	
30	<210> 16		
	<211> 85		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
35	<400> 16		
	<b>accuacucag aguacauacu ucuuuuangua cccauaugaa cauacazugc uauggaaugu</b>	<b>60</b>	
	<b>aaagaaguau guauuuuugg uaggc</b>	<b>85</b>	
40	<210> 17		
	<211> 108		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 17		
	<b>cagcuaacaa cuuaguaua ccuacucaga guacauacuu cuuuanguac ccuauugaac</b>	<b>60</b>	
45	<b>auacaauvcu auggaangua aagaaguauug uauuuuuggu aggcaaua</b>	<b>108</b>	
50	<210> 18		
	<211> 85		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 18		

	<b>gccugcuugg gaaacauacu ucuuuauaug ccgauaugga ccugcuaagc uauggaangu</b>	<b>60</b>
	<b>aaagaaguau guaucucagg ccggg</b>	<b>85</b>
5	<210> 19 <211> 71 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 19	
10	<b>ugggaaacau acuucuuuau augcccauau ggaccugcua agcuauggaa uguaaagaag</b>	<b>60</b>
	<b>uauguaucuc a</b>	<b>71</b>
15	<210> 20 <211> 85 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 20	
	<b>accuacucag aguacauacu ucuuuuugua ccgauaugaa cauacaaugc uauggaangu</b>	<b>60</b>
20	<b>aaagaaguau guauuuuugg uaggc</b>	<b>85</b>
25	<210> 21 <211> 108 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 21	
	<b>uggauguugg ccuaguucug uguggaagac uagugauuuu guuguuuuuu gaaacuaaa</b>	<b>60</b>
30	<b>ucgacaacaa aucacaguc gccauauggc acaggccaug ccucuaca</b>	<b>108</b>
35	<210> 22 <211> 110 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 22	
	<b>uggauguug gccuaguucu guguggaaga cuagugauuu uguuguuuuu agaaacuaa</b>	<b>60</b>
40	<b>aucgacaaca aaucacaguc ugccauaugg cacaggccau gccucuacag</b>	<b>110</b>
45	<210> 23 <211> 110 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 23	
	<b>cuggauacag aguggaccgg cuggcccau cuggaagacu agugauuuug uuguugucuu</b>	<b>60</b>
50	<b>acugcgcuca acaacaauc ccagucuaacc uaauggugcc agccaucgca</b>	<b>110</b>
	<210> 24 <211> 110	

ES 2 536 423 T3

	<212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
5	<400> 24		
	<b>agauuagagu ggcugugguc uagugcugug uggaagacua gugauuuugu uguucugaug</b>	<b>60</b>	
	<b>uacuacgaca acaagucaca gccggccuca uagcgcagac ucccuucgac</b>	<b>110</b>	
10	<210> 25 <211> 89 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 25		
	<b>cgggguuggu uguuauuuu gguuaucuag cuguaugagu gguguggagu cuucauaaag</b>	<b>60</b>	
15	<b>cuagauaacc gaaaguaaaa auaacccca</b>	<b>89</b>	
20	<210> 26 <211> 87 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 26		
	<b>ggaagcgagu uguuauuuu gguuaucuag cuguaugagu guauuggucu ucauaaagcu</b>	<b>60</b>	
25	<b>agauaaccga aaguaaaaac uccuuca</b>	<b>87</b>	
30	<210> 27 <211> 90 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 27		
	<b>ggaggcccg uucucucuuu gguuaucuag cuguaugagu gccacagagc cgucuaaaag</b>	<b>60</b>	
35	<b>cuagauaacc gaaaguagaa augauucuca</b>	<b>90</b>	
40	<210> 28 <211> 110 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 28		
	<b>gaucugucug ucuucuguan auaccugua gaucggaauu uguguaagga auuuuguggu</b>	<b>60</b>	
45	<b>cacaaauucg uaucuagggg aauauguagu ugacuaaaac acuccgcucu</b>	<b>110</b>	
	<210> 29 <211> 110 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 29		
	<b>ccagagguug uaacguuguc uauauauacc cuguagaacc gaauuugugu gguauccgua</b>	<b>60</b>	
50	<b>uagucacaga uucgauucua ggggaauaua uggucgaugc aaaaacuuca</b>	<b>110</b>	

ES 2 536 423 T3

	<210> 30		
	<211> 108		
	<212> ARN		
5	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 30		
	<b>g c g c g a a u g u g u g u u a a a a a a a a a a a c c u u g g a g u a a a g u a g c a g c a c a u a a u g g u u</b>	<b>60</b>	
	<b>u g u g g a u u u u g a a a g g u g c a g g c c a u a u u g u g c u g c c u c a a a a u a c</b>	<b>108</b>	
10	<210> 31		
	<211> 83		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
15	<400> 31		
	<b>c c u u g g a g u a a a g u a g c a g c a c a u a a u g g u u u g u g g a u u u u g a a a g g u g c a g g c c a u a u</b>	<b>60</b>	
	<b>u g u g c u g c c u c a a a a a u a c a g g</b>	<b>83</b>	
20	<210> 32		
	<211> 64		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
25	<400> 32		
	<b>c u g u a g c a g c a c a u c a u g g u u u a c a u g c u a c a g u c a a g a u g c g a a u c a u u a u u g c u g c u</b>	<b>60</b>	
	<b>c u a g</b>	<b>64</b>	
30	<210> 33		
	<211> 98		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
35	<400> 33		
	<b>u u g a g g c c u u a a a g u a c u g u a g c a g c a c a u c a u g g u u u a c a u g c u a c a g u c a a g a u g c g a</b>	<b>60</b>	
	<b>a u c a u u a u u u g c u g c u c u a g a a a u u u a a g g a a a u u c a u</b>	<b>98</b>	
40	<210> 34		
	<211> 89		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 34		
	<b>g u c a g c a g u g c c u u a g c a g c a c g u a a a u a u u g g c g u u a a g a u u c u a a a a u u a u c u c c a g u</b>	<b>60</b>	
45	<b>a u u a a c u g u g c u g c u g a a g u a a g g u u g a c</b>	<b>89</b>	
50	<210> 35		
	<211> 81		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 35		

	<b>guuccacucu agcagcacgu aaauauuggc guagugaaau auauauuaaa caccaauuu</b>	<b>60</b>
	<b>acugugcugc uuuaguguga c</b>	<b>81</b>
5	<210> 36 <211> 81 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>  <400> 36	
	<b>gcagugccuu agcagcacgu aaauauuggc guuaagauuc uaaaauuuc uccaguauua</b>	<b>60</b>
10	<b>acugugcugc ugaaguaagg u</b>	<b>81</b>
15	<210> 37 <211> 84 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>  <400> 37	
	<b>gucagaauaa ugucaaagug cuuacagugc agguagugau augugcaucu acugcaguga</b>	<b>60</b>
20	<b>aggcacuugu agcauuagg ugac</b>	<b>84</b>
25	<210> 38 <211> 71 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>  <400> 38	
	<b>uguucuaagg ugcaucuagu gcagauagug aaguagauua gcaucuacug cccuaagugc</b>	<b>60</b>
30	<b>uccuucuggc a</b>	<b>71</b>
35	<210> 39 <211> 81 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>  <400> 39	
	<b>uuuuuguucu aaggugcauc uagugcagau agugaaguag auuagcaucu acugcccuaa</b>	<b>60</b>
40	<b>gugcuccuuc uggcauaaga a</b>	<b>81</b>
45	<210> 40 <211> 82 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>  <400> 40	
	<b>gcaguccucu guuaguuuug cauaguugca cuacaagaag aauguaguug ugcaaaucua</b>	<b>60</b>
50	<b>ugcaaaaacug augguggccu gc</b>	<b>82</b>
	<210> 41 <211> 80 <212> ARN	

ES 2 536 423 T3

	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 41	
	<b>caguccucug uuaguuuugc auaguugcac uacaagaaga auguaguugu gcaaaucuaa</b>	<b>60</b>
5	<b>gcaaaacuga ugguggccug</b>	<b>80</b>
	<210> 42	
	<211> 87	
10	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 42	
	<b>cacuguucua ugguuaguuu ugcagguuug cauccagcug ugugauauuc ugcugugcaa</b>	<b>60</b>
15	<b>auccaugcaa aacugacugu gguagug</b>	<b>87</b>
	<210> 43	
	<211> 96	
	<212> ARN	
20	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 43	
	<b>acaungcuac uuacaauuag uuuugcaggu uugcauuuca gcguauauau guauaugugg</b>	<b>60</b>
25	<b>cugugcaaa uccaugcaaaa cugauuguga uaaugu</b>	<b>96</b>
	<210> 44	
	<211> 80	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
30	<400> 44	
	<b>uucuaugguu aguuuugcag guuugcaucc agcuguguga uauucugcug ugcaaaucca</b>	<b>60</b>
35	<b>ugcaaaacug acugugguag</b>	<b>80</b>
	<210> 45	
	<211> 81	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
40	<400> 45	
	<b>uuacaauuag uuuugcaggu uugcauuuca gcguauauau guauaugugg cugugcaaa</b>	<b>60</b>
45	<b>ccaugcaaaa cugauuguga u</b>	<b>81</b>
	<210> 46	
	<211> 71	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
50	<400> 46	
	<b>guagcacuaa agugcuuaa gugcagguag uguuuaguua ucuacugcau uaugagcacu</b>	<b>60</b>
	<b>uaaaguacug c</b>	<b>71</b>

	<210> 47		
	<211> 72		
	<212> ARN		
5	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 47		
	<b>ugucggguag cuuaucaaac ugauguugac uguugaauuu cauggcaaca ccagucgaug</b>		<b>60</b>
	<b>ggcugucuga ca</b>		<b>72</b>
10	<210> 48		
	<211> 81		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
15	<400> 48		
	<b>accuugucgg guagcuuauac agacugaugu ugacuguuga aucucauggc aacaccaguc</b>		<b>60</b>
	<b>gaugggcugu cugacauuuu g</b>		<b>81</b>
20	<210> 49		
	<211> 85		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
25	<400> 49		
	<b>ggcugagccg caguaguucu ucaguggcaa gcuuuauauc cugaccacgc uaaagcugcc</b>		<b>60</b>
	<b>aguugaagaa cuguugcccu cugcc</b>		<b>85</b>
30	<210> 50		
	<211> 73		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
35	<400> 50		
	<b>ggccggcugg gguuccuggg gaugggauuu gcuuccuguc acaaaucaca uugccaggga</b>		<b>60</b>
	<b>uuuccaaccg acc</b>		<b>73</b>
40	<210> 51		
	<211> 97		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 51		
	<b>cucaggugcu cuggcugcuu gguuccugg caugcugauu ugugacuuaa gauuzaaac</b>		<b>60</b>
45	<b>acauugccag ggauuaccac gcaaccacga ccuuggc</b>		<b>97</b>
50	<210> 52		
	<211> 81		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 52		

	<b>ccacggccgg cuggggguucc ugggggauggg auuugcuucc ugucacaaau cacauugcca</b>	<b>60</b>
	<b>gggauuucca accgaccug a</b>	<b>81</b>
5	<210> 53 <211> 68 <212> ARN  <213> <i>Homo sapiens</i>	
10	<400> 53	
	<b>cuccggugcc uacugagcug auaucaguuc ucauuuuaca cacuggcuca guucagcagg</b>	<b>60</b>
	<b>aacaggag</b>	<b>68</b>
15	<210> 54 <211> 73 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 54	
20	<b>cucugccucc cgugccuacu gagcugaaac acaguugguu uguguaacacu ggcucaguuc</b>	<b>60</b>
	<b>agcaggaaca ggg</b>	<b>73</b>
25	<210> 55 <211> 81 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 55	
30	<b>cccugggcuc ugccucccg uccuacugag cugaaacaca guugguuugu guacacuggc</b>	<b>60</b>
	<b>ucaguucagc aggaacaggg g</b>	<b>81</b>
35	<210> 56 <211> 71 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 56	
40	<b>cccuccggug ccuacugagc ugauaucagu ucucuuuuu cacacuggcu caguucagca</b>	<b>60</b>
	<b>ggaacagcau c</b>	<b>71</b>
45	<210> 57 <211> 84 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 57	
	<b>ggccaguguu gagagggcga gacuugggca auugcuggac gcugcccugg gcauugcacu</b>	<b>60</b>
	<b>ugucucgguc ugacagugcc ggcc</b>	<b>84</b>
	<210> 58	

ES 2 536 423 T3

	<211> 86 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
5	<400> 58		
	<b>aggccguggc cucguucaag uauccagga uaggcugugc aggucccaau ggccuauuu</b>	<b>60</b>	
	<b>gguaacuugc acggggacgc gggccu</b>	<b>86</b>	
10	<210> 59 <211> 77 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
15	<400> 59		
	<b>guggccucgu ucaaguaauc caggauagge ugugcagguc ccaaugggcc uauucuuggu</b>	<b>60</b>	
	<b>uacuugcacg gggacgc</b>	<b>77</b>	
20	<210> 60 <211> 84 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 60		
	<b>ggcugugggcu ggauucaagu auccaggau aggcuguuuc caucugugag gccuauuuu</b>	<b>60</b>	
25	<b>gauuacuugu uucuggaggc agcu</b>	<b>84</b>	
30	<210> 61 <211> 77 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 61		
	<b>ccgggaccca guucaaguaa uucaggauag guugugugcu guccagccug uucuccauua</b>	<b>60</b>	
35	<b>cuuggcucgg ggaccgg</b>	<b>77</b>	
40	<210> 62 <211> 78 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 62		
	<b>cugaggagca gggcuuagcu gcuugugagc aggguccaca ccaagucgug uucacagugg</b>	<b>60</b>	
	<b>cuaaguuccg cccccag</b>	<b>78</b>	
45	<210> 63 <211> 73 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
50	<400> 63		

	<b>aggugcagag cuuagcugau uggugaacag ugauugguuu cgcguuguu cacaguggcu</b>	<b>60</b>
	<b>aaguucugca ccu</b>	<b>73</b>
5	<210> 64 <211> 97 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 64	
	<b>accucucuaa caaggugcag agcuuagcug auuggugaac agugauuggu uuccgcuug</b>	<b>60</b>
10	<b>uucacagugg cuaaguucug caccugaaga gaaggug</b>	<b>97</b>
15	<210> 65 <211> 80 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 65	
	<b>ccugaggagc agggcuuagc ugcuuugugag caggguccac accaagucgu guucacagug</b>	<b>60</b>
20	<b>gcuaaguucc gccccccagg</b>	<b>80</b>
25	<210> 66 <211> 86 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 66	
	<b>gguccuugcc cucaaggagc ucacagucua uugaguuacc uuucugacuu ucccacuaga</b>	<b>60</b>
30	<b>uugugagcuc cuggagggca ggcacu</b>	<b>86</b>
35	<210> 67 <211> 108 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 67	
	<b>ccuucuguga ccccuuagag gaugacugau uucuuuuggu guucagaguc aaauaaauu</b>	<b>60</b>
40	<b>ucuagcacca ucugaaaucg guuaaauga uuggggaaga gcaccaug</b>	<b>108</b>
45	<210> 68 <211> 64 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 68	
	<b>augacugauu ucuuuuggug uucagaguca auuaaaauuu cuagcaccuu cugaaaucgg</b>	<b>60</b>
50	<b>uuau</b>	<b>64</b>
	<210> 69 <211> 81 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	

ES 2 536 423 T3

	<400> 69	
	<b>cuucaggaag cugguuucau auggugguuu agauuuuuuu agugauuguc uagcaccuu</b>	<b>60</b>
5	<b>ugaaaucagu guucuugggg g</b>	<b>81</b>
	<210> 70	
	<211> 81	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
10	<400> 70	
	<b>cuucuggaag cugguuucac augguggcuu agauuuuucc aucuuuguuu cuagcaccuu</b>	<b>60</b>
	<b>uugaaaucag uguuuuagga g</b>	<b>81</b>
15	<210> 71	
	<211> 110	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
20	<400> 71	
	<b>accacuggcc caucucuuc acagggcugac cgauuuuccc ugguguucag agucuguuuu</b>	<b>60</b>
	<b>ugucuagcac cauuugaaau cgguaaugau guagggggaa aagcagcagc</b>	<b>110</b>
25	<210> 72	
	<211> 71	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
30	<400> 72	
	<b>gcgacuguaa acauccucga cuggaagcug ugaagccaca gaugggcuuu cagucggau</b>	<b>60</b>
	<b>uuugcagcug c</b>	<b>71</b>
35	<210> 73	
	<211> 60	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
40	<400> 73	
	auguaaacau ccuacacuca gcuguaauac auggauuggc ugggaggugg auguuuacgu	60
45	<210> 74	
	<211> 88	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
50	<400> 74	
	<b>accaaguuuu aguucaugua acauccuac acucagcugu aauacaugga uuggcuggga</b>	<b>60</b>
	<b>gguggauguu uacuucagcu gacuugga</b>	<b>88</b>
50	<210> 75	
	<211> 72	
	<212> ARN	

ES 2 536 423 T3

	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 75	
	<b>agauacugua acauuccuac acucucagcu guggaaagua agaaagcugg gagaaggcug</b>	<b>60</b>
5	<b>uuuacucuuu cu</b>	<b>72</b>
	<210> 76	
	<211> 70	
	<212> ARN	
10	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 76	
	<b>guuguuguaa acauucccga cuggaagcug uaagacacag cuagcuuuc agucagaugu</b>	<b>60</b>
	<b>uugcugcuac</b>	<b>70</b>
15	<210> 77	
	<211> 64	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
20	<400> 77	
	<b>cuguaaacau ccuugacugg aagcuguaag guguucagag gagcuuucag ucggauguuu</b>	<b>60</b>
	<b>acag</b>	<b>64</b>
25	<210> 78	
	<211> 71	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
30	<400> 78	
	<b>ggagaggagg caaugcug gcuaugcugu ugaacuggga accugcuug ccaacauuu</b>	<b>60</b>
	<b>gccaucuuuc c</b>	<b>71</b>
35	<210> 79	
	<211> 70	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
40	<400> 79	
	<b>ggagauauug cacauuacua aguugcaugu ugucacggcc ucaaugcau uuagugugug</b>	<b>60</b>
	<b>ugauuuuuuc</b>	<b>70</b>
	<210> 80	
	<211> 110	
45	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 80	
	<b>gggggccgag agaggcgggc ggccccgagg ugcauugcug uugcauugca cgugugugag</b>	<b>60</b>
50	<b>gcgggugcag ugccucggca gugcagcccc gagccggccc cuggcaccac</b>	<b>110</b>

	<210> 81	
	<211> 88	
	<212> ARN	
5	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 81	
	<b>accaaguuuu aguucaugua aacauccuac acucagcugu aaucaugga uggcuggga</b>	<b>60</b>
	<b>gguggauguu uacuucagcu gacuugga</b>	<b>88</b>
10		
	<210> 82	
	<211> 69	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
15		
	<400> 82	
	<b>cuguggugca uuguaguugc auugcauguu cuggugguac ccaugcaaug uuuccacagu</b>	<b>60</b>
	<b>gcaucacag</b>	<b>69</b>
20		
	<210> 83	
	<211> 110	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
25		
	<400> 83	
	<b>ggccagcugu gaguguuucu uggcagugu cuuagcuggu uguugugagc aauguaagg</b>	<b>60</b>
	<b>aagcaucag caaguauacu gcccuagaag ugcugcacgu uguggggccc</b>	<b>110</b>
30		
	<210> 84	
	<211> 84	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
35		
	<400> 84	
	<b>gugcucgguu uguaggcagu gucauuagcu gauuguacug uggugguuac aaucacuaac</b>	<b>60</b>
	<b>uccacugcca ucaaaacaag gcac</b>	<b>84</b>
40		
	<210> 85	
	<211> 77	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
45		
	<400> 85	
	<b>agucuaguua cuaggcagug uaguuagcug auugcuaaua guaccaauca cuaaccacac</b>	<b>60</b>
	<b>ggccagguaa aaagauu</b>	<b>77</b>
50		
	<210> 86	
	<211> 82	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
55		
	<400> 86	

	<b>ucagaauau gucaaagugc uuacagugca gguagugaua ugugcaucua cugcagugaa</b>	<b>60</b>
	<b>ggcacuugua gcauuuggu ga</b>	<b>82</b>
5	<210> 87 <211> 78 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 87	
10	<b>cuuucuacac agguugggau cggugcaau gcuguguuuc uguaugguau ugcacuuguc</b>	<b>60</b>
	<b>ccggccuguu gaguuugg</b>	<b>78</b>
15	<210> 88 <211> 75 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 88	
	<b>ucauuccugg guggggauuu guugcauuac uuguguucua uauaaaguau ugcacuuguc</b>	<b>60</b>
20	<b>ccggccugug gaaga</b>	<b>75</b>
25	<210> 89 <211> 80 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 89	
	<b>cugggggcuc caaagugcug uucgugcagg uagugugauu acccaaccua cugcugagcu</b>	<b>60</b>
30	<b>agcacuuccc gagccccgg</b>	<b>80</b>
35	<210> 90 <211> 81 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 90	
	<b>aacacagugg gcacucaaua aaugucuguu gaaugaaau gcguuacauu caacggguau</b>	<b>60</b>
40	<b>uuauugagca cccacucugu g</b>	<b>81</b>
45	<210> 91 <211> 78 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 91	
	<b>uggccgauuu uggcacuagc acuuuuugc uugugucucu ccgcucugag caucaugug</b>	<b>60</b>
	<b>cagugccaau augggaaa</b>	<b>78</b>
	<210> 92	

ES 2 536 423 T3

	<211> 80 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
5	<400> 92		
	<b>gugagcgcacu guaaacaucc ucgacuggaa gcugugaagc cacagauggg cuuucagucg</b>	<b>60</b>	
	<b>gauguuugca gcugccuacu</b>	<b>80</b>	
10	<210> 93 <211> 80 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
15	<400> 93		
	<b>gugagguagu aaguuguauu guuguggggg agggauauua ggccccaauu agaagauaac</b>	<b>60</b>	
	<b>uauacaacuu acuaucuucc</b>	<b>80</b>	
20	<210> 94 <211> 70 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 94		
	<b>ggcaccacc cguagaaccg accuugcggg gccuucgccg cacacaagcu cgugucugug</b>	<b>60</b>	
25	<b>gguccguguc</b>	<b>70</b>	
30	<210> 95 <211> 81 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 95		
	<b>cccauuggca uaaaccgua gauccgaucu uguggugaag uggaccgcac aagcucgcuu</b>	<b>60</b>	
35	<b>cuaugggucu gugucagugu g</b>	<b>81</b>	
40	<210> 96 <211> 108 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 96		
	<b>aagagagaag auauugaggc cuguugccac aaaccguag auccgaacuu gugguauuag</b>	<b>60</b>	
	<b>uccgcacaag cuuguaucua uagguaugug ucuguuaggc aaucucac</b>	<b>108</b>	
45	<210> 97 <211> 80 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
50	<400> 97		

	<b>ccuguugcca caaacccgua gauccgaacu ugugguauua guccgcacaa gcuuguaucu</b>	<b>60</b>
	<b>auagguaugu gucuguuagg</b>	<b>80</b>
5	<210> 98 <211> 110 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 98	
	<b>aggcugcccu ggcucaguua ucacagugcu gaugcugucu auucuaaagg uacaguacug</b>	<b>60</b>
10	<b>ugauaacuga aggauggcag ccaucuuacc uuccaucaga ggagccucac</b>	<b>110</b>
15	<210> 99 <211> 57 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 99 ucaguuauc cagugcugau gcuguccau cuaaagguac aguacuguga uacuga	57
20	<210> 100 <211> 75 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
25	<400> 100	
	<b>ugcccuggcu caguuaucac agugcugaug cugucuauc uaaagguaca guacugugau</b>	<b>60</b>
	<b>aacugaagga uggca</b>	<b>75</b>
30	<210> 101 <211> 79 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
35	<400> 101	
	<b>acuguccuuu uucgguauc augguaccga ugcuguaauu cugaaaggua caguacugug</b>	<b>60</b>
	<b>auaacugaag aaugguggu</b>	<b>79</b>
40	<210> 102 <211> 75 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 102	
	<b>uguccuuuuu cgguaucuu gguaccgaug cuguaucuu gaaagguaca guacugugau</b>	<b>60</b>
45	<b>aacugaagaa uggug</b>	<b>75</b>
50	<210> 103 <211> 81 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 103	

	<b>cuucuggaag cugguuucac augguggcuu agauuuuucc aucuuuguau cuagcaccau</b>	<b>60</b>
	<b>uugaaaucag uguuuuagga g</b>	<b>81</b>
5	<210> 104 <211> 81 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
10	<400> 104	
	<b>cuucaggaag cugguuucac auggugguuu agauuuuuuu agugauuguc uagcaccuu</b>	<b>60</b>
	<b>ugaaaucagu guucuugggg g</b>	<b>81</b>
15	<210> 105 <211> 78 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 105	
	<b>uugugcuuuc agcuucuuua cagugcugcc uuguagcauu caggucaagc aacauuguac</b>	<b>60</b>
20	<b>agggcuuga aagaacca</b>	<b>78</b>
25	<210> 106 <211> 78 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 106	
	<b>uacugcccuc gguucuuua cagugcugcc uuguugcaua uggaucaagc agcauuguac</b>	<b>60</b>
30	<b>agggcuuga aggcuuug</b>	<b>78</b>
35	<210> 107 <211> 78 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 107	
	<b>aaaugucaga cagcccucg acugguguug ccaugagauu caacagucaa caucagucug</b>	<b>60</b>
	<b>auaagcuacc cgacaagg</b>	<b>78</b>
40	<210> 108 <211> 81 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
45	<400> 108	
	<b>ugugcaucgu ggucaaaugc ucagacuccu gugguggcug cucaugcacc acggauguuu</b>	<b>60</b>
	<b>gagcaugugc uacggugucu a</b>	<b>81</b>
	<210> 109	

ES 2 536 423 T3

	<211> 81 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
5	<400> 109		
	<b>ugugcaucgu ggucaaaugc ucagacuccu gugguggcug cuuaugcacc acggauguuu</b>	<b>60</b>	
	<b>gagcaugugc uauggugucu a</b>	<b>81</b>	
10	<210> 110 <211> 81 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
15	<400> 110		
	<b>ccuuggccau guaaaagugc uuacagugca gguagcuuuu ugagaucuac ugcaauguaa</b>	<b>60</b>	
	<b>gcacuucua cauuaccaug g</b>	<b>81</b>	
20	<210> 111 <211> 82 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 111		
	<b>ccugccgggg cuaaaagugc gacagugcag auaguggucc ucuccgugcu accgcacugu</b>	<b>60</b>	
25	<b>ggguacuugc ugcuccagca gg</b>	<b>82</b>	
30	<210> 112 <211> 81 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 112		
	<b>cucucugcuu ucagcuucuu uacaguguug ccuuguggca uggaguucuaa gcagcauugu</b>	<b>60</b>	
35	<b>acagggcuau caaagcacag a</b>	<b>81</b>	
40	<210> 113 <211> 90 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 113		
	<b>acacugcaag aacaauaagg auuuuuaggg gcauuugac ugagucagaa aacacagcug</b>	<b>60</b>	
	<b>ccccugaaaag ucccucuuu uucuuugcugu</b>	<b>90</b>	
45	<210> 114 <211> 80 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
50	<400> 114		

	<b>acugcaagag caauaaggau uuuuaggggc auuauagauag uggaauaggaa acacaucugc</b>	<b>60</b>
	<b>ccccaaaagu cccucauuuu</b>	<b>80</b>
5	<210> 115 <211> 85 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>  <400> 115	
	<b>ccuuagcaga gcuguggagu gugacaauagg uguuuguguc uaaacuauca aacgccauua</b>	<b>60</b>
10	<b>ucacacuaaa uagcuacugc uaggc</b>	<b>85</b>
15	<210> 116 <211> 66 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>  <400> 116	
	<b>agcuguggag ugugacaauug guguuugugu ccaaacuauc aaacgccauu aucacacuaa</b>	<b>60</b>
20	<b>auagcu</b>	<b>66</b>
25	<210> 117 <211> 61 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>  <400> 117	
	<b>acauuauuac uuuugguacg cgcugugaca cuucaaacuc guaccgugag uauuaaugcg</b>	<b>60</b>
30	<b>c</b>	<b>61</b>
35	<210> 118 <211> 85 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>  <400> 118	
	<b>aggccucucu cuccguguuc acagcggacc uugauuuaaa uguccauaca auuaaggcac</b>	<b>60</b>
40	<b>gcgguugaug ccaagaauagg ggcug</b>	<b>85</b>
45	<210> 119 <211> 110 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>  <400> 119	
	<b>aucaagauua gaggcucugc ucuccguguu cacagcggac cuugauuuua ugucauacaa</b>	<b>60</b>
	<b>uuuaggcacg cggugaaugc caagagcggg gccuacggcu gcacuugaag</b>	<b>110</b>
	<210> 120 <211> 87	

ES 2 536 423 T3

	<212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 120		
5	<b>ugagggcccc ucugcgugu cacagcggac cuugauuuuugucuaauaca auuaaggcac</b>	<b>60</b>	
	<b>gcgguugaug ccaagagagg cgccucc</b>	<b>87</b>	
	<210> 121 <211> 68 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
10	<400> 121		
	<b>cucugcgugu ucacagcggga ccuugauuuu augucuaauac auuaaggca cgcgguugaau</b>	<b>60</b>	
15	<b>gccaagag</b>	<b>68</b>	
	<210> 122 <211> 67 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
20	<400> 122		
	<b>cucuccgugu ucacagcggga ccuugauuuu augucuaauaca auuaaggcac gcgguugaug</b>	<b>60</b>	
25	<b>ccaagag</b>	<b>67</b>	
	<210> 123 <211> 86 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
30	<400> 123		
	<b>ugccagucuc uaggucccug agaccuuuuu accugugagg acauccaggg ucacagguga</b>	<b>60</b>	
	<b>gguuccuuggg agccuggcgu cuggcc</b>	<b>86</b>	
35	<210> 124 <211> 65 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
40	<400> 124		
	<b>ggucccugag acccuuuuac cugugaggac auccaggguc acaggugagg uuccuugggag</b>	<b>60</b>	
	<b>ccugg</b>	<b>65</b>	
45	<210> 125 <211> 88 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
50	<400> 125		
	<b>ugcguccuc ucagucccug agaccuuuac uugugauguu uaccguuuu auccacgggu</b>	<b>60</b>	
	<b>uaggcucuuu ggagcugcga gucgugcu</b>	<b>88</b>	

ES 2 536 423 T3

5	<210> 126 <211> 89 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 126		
	<b>accagacu uu uccuaguccc ugagaccua acuugugagg uauuuuagua acaucacaag</b>	<b>60</b>	
	<b>ucaggcucuu gggaccuagg cggagggga</b>	<b>89</b>	
10			
	<210> 127 <211> 85 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
15	<400> 127		
	<b>cgcuaggcgac gggacauuau uacuuuuggu acgcgcugug acacuucaaa cucguaccgu</b>	<b>60</b>	
	<b>gaguaaauau ggcgcgucca cggca</b>	<b>85</b>	
20			
	<210> 128 <211> 61 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
25	<400> 128		
	<b>acauuauuac uuugguacg cgcugugaca cuucaaacuc guaccgugag uauuaaugcg</b>	<b>60</b>	
	<b>c</b>	<b>61</b>	
30			
	<210> 129 <211> 97 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
35	<400> 129		
	<b>ugugaucacu gucuccagcc ugcugaagcu cagagggcuc uguuucagaa agaucaucgg</b>	<b>60</b>	
	<b>auccgucuga gcuuggcugg ucggaagucu caucauc</b>	<b>97</b>	
40			
	<210> 130 <211> 70 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 130		
	<b>ccagccugcu gaagcucaga gggcucugau ucagaaagau caucggaucc gucugagcuu</b>	<b>60</b>	
45	<b>ggcuggucgg</b>	<b>70</b>	
50			
	<210> 131 <211> 82 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 131		

	<b>ugagcuguug gauucggggc cguagcacug ucugagaggu uuacauuucu cacagugaac</b>	<b>60</b>
	<b>cggucucuuu uucagcugcu uc</b>	<b>82</b>
5	<210> 132 <211> 110 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
10	<400> 132	
	<b>gccccggcagc cacugugcag ugggaagggg ggccgauaca cuguaagaga gugaguagca</b>	<b>60</b>
	<b>ggucucacag ugaaccgguc ucuuuccua cugugucaca cuccuaaugg</b>	<b>110</b>
15	<210> 133 <211> 70 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 133	
	<b>guuggauucg gggccguagc acugucugag agguuuacau uucucacagu gaaccggucu</b>	<b>60</b>
20	<b>cuuuuucagc</b>	<b>70</b>
25	<210> 134 <211> 74 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 134	
	<b>uggaucuuuu ugccggucugg gcuugcuguu ccucucaaca guagucagga agcccuuacc</b>	<b>60</b>
30	<b>ccaaaaagua ucuu</b>	<b>74</b>
35	<210> 135 <211> 90 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 135	
	<b>ugcccuucgc gaaucuuuuu ggggucuggg cuugcuguac auaacucaau agccggaagc</b>	<b>60</b>
	<b>ccuuaccccc aaaagcauuu gcgagggcg</b>	<b>90</b>
40	<210> 136 <211> 89 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
45	<400> 136	
	<b>ugcugcuggc cagagcucuu uuacauugu gcuacugucu gcaccuguca cuagcagugc</b>	<b>60</b>
	<b>aauguuaaaa gggcauuggc cguguagug</b>	<b>89</b>
50	<210> 137 <211> 110	

ES 2 536 423 T3

	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 137		
5	<b>gccaggaggc gggguugguu guuauuuug guuauuagc uguaugagug guguggaguc</b>	<b>60</b>	
	<b>uucauaaagc uagauaacccg aaaguaaaa uaaccccaaua cacugcgcag</b>	<b>110</b>	
	<210> 138		
	<211> 110		
10	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 138		
	<b>cacggcgcgg cagcggcacu ggcuaaggga ggcccguuuc ucucuuggu uaucuagcug</b>	<b>60</b>	
15	<b>uauaguggcc acagagccgu cauaaagcua gauaacccgaa aguagaaaug</b>	<b>110</b>	
	<210> 139		
	<211> 72		
20	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 139		
	<b>guuguuauuc uugguuauuc agcuguauga guguuuuggu cuucauaaag cuagauaac</b>	<b>60</b>	
	<b>gaaaguaaaa ac</b>	<b>72</b>	
25	<210> 140		
	<211> 101		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
30	<400> 140		
	<b>ccgccccgcg gucuccaggg caaccguggc uuucgauugu uacuguggga acuggaggua</b>	<b>60</b>	
	<b>acagucuaca gccauggucg ccccgagca cgcccacgcg c</b>	<b>101</b>	
35	<210> 141		
	<211> 66		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
40	<400> 141		
	<b>gggcaaccgu ggcuuucgau uguuacugug ggaacuggag gaaacagucu acagccaugg</b>	<b>60</b>	
	<b>ucgccc</b>	<b>66</b>	
	<210> 142		
	<211> 88		
45	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 142		

	<b>acaaugcuuu gcuagagcug guaaaaugga accaaaucgc cucuucraag gauuuggucc</b>	<b>60</b>
	<b>ccuucacca gcuguagcua ugcauuga</b>	<b>88</b>
5	<210> 143 <211> 102 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 143	
	<b>gggagccaaa ugcuuugcua gagcugguaa aauggaacca aaucgacugu ccaugggauu</b>	<b>60</b>
10	<b>ugguucccuu caaccagcug uagcugugca uugauggcgc cg</b>	<b>102</b>
15	<210> 144 <211> 68 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 144	
	<b>gcuagagcug guaaaaugga accaaaucgc cucuucraag gauuuggucc ccuucacca</b>	<b>60</b>
20	<b>gcuguagc</b>	<b>68</b>
25	<210> 145 <211> 119 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 145	
	<b>ccucagaaga aagaugcccc cugcucuggc uggucacacg gaaccaaguc cgucuuuccug</b>	<b>60</b>
30	<b>agagguuugg ucccuucaa ccagcuacag cagggcuggc aaugcccagu ccuuggaga</b>	<b>119</b>
35	<210> 146 <211> 80 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 146	
	<b>gccccugcu cuggcugguc aaacggaacc aaguccgucu uccugagagg uuugguuccc</b>	<b>60</b>
40	<b>uucaaccagc uacagcaggg</b>	<b>80</b>
45	<210> 147 <211> 73 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 147	
	<b>cagggugugu gacugguuga ccagaggggc augcacugug uucaccugug gggccaccua</b>	<b>60</b>
	<b>gucaccaacc cuc</b>	<b>73</b>
	<210> 148 <211> 71	

ES 2 536 423 T3

	<212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 148		
5	<b>aggugugugug acugguugac cagaggggca ugcacugugu ucaccucugug ggccaccuag</b>	<b>60</b>	
	<b>ucaccaaccc u</b>	<b>71</b>	
	<210> 149 <211> 90 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
10	<400> 149		
	<b>aggccucgcu guucucuauug gcuuuuuuuu ccuauugugau ucuacugcuc acucauauag</b>	<b>60</b>	
15	<b>ggauuggagc cguggcgcac ggcggggaca</b>	<b>90</b>	
	<210> 150 <211> 100 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
20	<400> 150		
	<b>agauaaaauuc acucuagugc uuuauggcuu uuuaauccua ugugauagua auaaagucuc</b>	<b>60</b>	
	<b>auguagggau ggaagccaug aaauacauug ugaaaaauca</b>	<b>100</b>	
25			
	<210> 151 <211> 60 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
30	<400> 151 cuauuggcuuu uuauuccuau gugauucac ugcucacuca uauagggauu ggagccgugg	60	
	<210> 152 <211> 97 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
35	<400> 152		
40	<b>cacucugcug uggccuauug cuuuucauuc cuauugugauu gcugucccaa acucauguag</b>	<b>60</b>	
	<b>ggcuaaaagc caugggcuac agugaggggc gagcucc</b>	<b>97</b>	
	<210> 153 <211> 82 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
45	<400> 153		
	<b>ugagcccucg gaggacucca uuuguuuuga ugauggauuc uuaugcucca ucaucgucuc</b>	<b>60</b>	
50	<b>aaaugagucu ucagaggguu cu</b>	<b>82</b>	

	<210> 154	
	<211> 62	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
5	<400> 154	
	<b>gaggacucca uuuguuuuga ugauggauuc uuaugcucca ucaucgucuc aaugagucu</b>	<b>60</b>
	<b>uc</b>	<b>62</b>
10	<210> 155	
	<211> 73	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
15	<400> 155	
	<b>cuucggugac ggguaauucu ggguggauaa uacggauuac guuguuauug cuuaagaaua</b>	<b>60</b>
	<b>cgcguaugcg agg</b>	<b>73</b>
20	<210> 156	
	<211> 99	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
25	<400> 156	
	<b>cccuggcaug gugugguggg gcagcuggug uugugaauca ggccguugcc aaucagagaa</b>	<b>60</b>
	<b>cgguacuuc acaacaccag ggccacacca cacuacagg</b>	<b>99</b>
30	<210> 157	
	<211> 84	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 157	
	<b>cguugcugca gcugguguug ugaauccaggc cgacgagcag cgcauccucu uaccggcua</b>	<b>60</b>
35	<b>uuucacgaca ccaggguugc auca</b>	<b>84</b>
40	<210> 158	
	<211> 71	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 158	
	<b>cagcuggugu ugugaauccag gccgacgagc agcgcauccu cuuacccggc uauuucacga</b>	<b>60</b>
	<b>caccaggguu g</b>	<b>71</b>
45	<210> 159	
	<211> 68	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
50	<400> 159	

	<b>guguaauucua cagugcacgu gucuccagug uggcucggag gcuggagacg cggcccuguu</b>	<b>60</b>
	<b>ggaguaac</b>	<b>68</b>
5	<210> 160 <211> 100 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
10	<400> 160	
	<b>ugugucucuc ucuguguccu gccagugguu uuaccuauug guagguuacg ucaugcuguu</b>	<b>60</b>
	<b>cuaccacagg guagaaccac ggacaggaua ccggggcacc</b>	<b>100</b>
15	<210> 161 <211> 72 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 161	
	<b>uccugccagu gguuuuacc uaugguaggu uacgucaugc uguucuacca cagguuagaa</b>	<b>60</b>
20	<b>ccacggacag ga</b>	<b>72</b>
25	<210> 162 <211> 70 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 162	
	<b>ccugccagug guuuuaccu augguagguu acgucaugcu guucuaccac agguuagaac</b>	<b>60</b>
30	<b>cacggacagg</b>	<b>70</b>
35	<210> 163 <211> 95 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 163	
	<b>cggccggccc uggguccauc uuccaguaca guguuggaug gucuaauugu gaagcuccua</b>	<b>60</b>
	<b>acacugucug guaaagaugg cucccgggug gguuc</b>	<b>95</b>
40	<210> 164 <211> 72 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
45	<400> 164	
	<b>ggguccaucu uccaguacag uguuggaugg ucuaauugug aagcuccuaa cacugucugg</b>	<b>60</b>
	<b>uaaagauggc cc</b>	<b>72</b>
	<210> 165	

ES 2 536 423 T3

	<211> 64 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
5	<400> 165		
	<b>acccauaaag uagaaagcac uacuaacagc acuggaggggu guaguguuuc cuacuuuug</b>	<b>60</b>	
	<b>gaug</b>	<b>64</b>	
10	<210> 166 <211> 106 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
15	<400> 166		
	<b>gcgcagcgcgc cugucuccca gccugaggug cagugcugca ucucugguca guugggaguc</b>	<b>60</b>	
	<b>ugagaugaag cacuguagcu caggaagaga gaaguuguuc ugcagc</b>	<b>106</b>	
20	<210> 167 <211> 63 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 167		
	<b>ccugaggugc agugcugcau cucuggucag uugggagucu gagaugaagc acuguagcuc</b>	<b>60</b>	
25	<b>agg</b>	<b>63</b>	
30	<210> 168 <211> 86 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 168		
	<b>uggggcccug gcugggauau caucauauac uguaaguug cgaugagaca cuacaguaua</b>	<b>60</b>	
35	<b>gaugauguac uaguccgggc accccc</b>	<b>86</b>	
40	<210> 169 <211> 66 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 169		
	<b>ggcugggaua ucaucauaua cuguaaguuu gccgaugagac acuacaguau agaugaugua</b>	<b>60</b>	
45	<b>cuaguc</b>	<b>66</b>	
50	<210> 170 <211> 88 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 170		

	<b>caccuugucc ucacggucca guuuucccag gaaucccuua gaugcuaaga uggggauucc</b>	<b>60</b>
	<b>uggaaauacu guucuugagg ucaugguu</b>	<b>88</b>
5	<210> 171 <211> 70 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 171	
	<b>cucacggucc aguuuuccca ggaaucccuu agaugcuaag auggggauuc cuggaaauac</b>	<b>60</b>
10	<b>uguucuugag</b>	<b>70</b>
	<210> 172 <211> 99 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
15	<400> 172	
	<b>ccgaugugua uccucagcuu ugagaacuga auuccauggg uugugucagu gucagaccuc</b>	<b>60</b>
	<b>ugaaaucag uucuucagcu gggauaucuc ugucaucgu</b>	<b>99</b>
20	<210> 173 <211> 65 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
25	<400> 173	
	<b>agcuuugaga acugaaucc auggguugug ucagugucag accugugaaa uucaguucuu</b>	<b>60</b>
	<b>cagcu</b>	<b>65</b>
30	<210> 174 <211> 72 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
35	<400> 174	
	<b>aaucuaaaga caacauuucu gcacacacac cagacuaugg aagccagugu guggaaaugc</b>	<b>60</b>
	<b>uucugcuaga uu</b>	<b>72</b>
40	<210> 175 <211> 68 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
45	<400> 175	
	<b>gaggcaaagu ucugagacac uccgacucug aguaugauag aagucagugc acuacagaac</b>	<b>60</b>
	<b>uuugucuc</b>	<b>68</b>
	<210> 176	

ES 2 536 423 T3

	<211> 99 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
5	<400> 176		
	<b>caagcacgau uagcauuuga ggugaaguuc uguuauacac ucaggcugug gcucucugaa</b>		<b>60</b>
	<b>agucagugca ucacagaacu uugucucgaa agcuuucua</b>		<b>99</b>
10	<210> 177 <211> 70 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
15	<400> 177		
	<b>aagcacgauu agcauuugag gugaaguucu guuauacacu caggcugugg cucucugaaa</b>		<b>60</b>
	<b>gucagugcau</b>		<b>70</b>
20	<210> 178 <211> 89 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 178		
	<b>gccggcgccc gagcucuggc uccgugucuu cacucccgug cuuguccgag gaggggagggg</b>		<b>60</b>
25	<b>gggacggggg cugugcuggg gcagcugga</b>		<b>89</b>
30	<210> 179 <211> 53 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 179 gcucuggcuc cgugucuuca cucccgugcu uguccgagga gggaggagg gac	53	
35	<210> 180 <211> 84 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
40	<400> 180		
	<b>cucccaugg cccugucucc caaccuuugu accagugcug ggcucagacc cugguacagg</b>		<b>60</b>
	<b>ccugggggac agggaccugg ggac</b>		<b>84</b>
45	<210> 181 <211> 64 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
50	<400> 181		
	<b>cccugucucc caaccuuugu accagugcug ggcucagacc cugguacagg ccugggggac</b>		<b>60</b>
	<b>aggg</b>		<b>64</b>
	<210> 182		

ES 2 536 423 T3

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

	<b>ucucucucuc ccucacagcu gccaguguca uugucacaaa agugaucauu ggcaggugug</b>	<b>60</b>
	<b>gcugcugcau g</b>	<b>71</b>
5	<210> 188 <211> 87 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 188	
	<b>agcgguggcc agugucauuu uugugauguu gcagcuagua auaugagccc aguugcauag</b>	<b>60</b>
10	<b>ucacaaaagu gaucauugga aacugug</b>	<b>87</b>
15	<210> 189 <211> 69 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 189	
	<b>cagugucauu uuugugaugu ugcagcuagu aauaugagcc caguugcaua gucacaaaag</b>	<b>60</b>
20	<b>ugaucauug</b>	<b>69</b>
25	<210> 190 <211> 84 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 190	
	<b>gugguacuug aagauagguu auccguguug ccuucgcuuu auuugugacg aaucuacac</b>	<b>60</b>
30	<b>gguugaccua uuuuucagua ccaa</b>	<b>84</b>
35	<210> 191 <211> 66 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 191	
	<b>gaagauaggu uauccguguu gccuucgcuu uauuugugac gaucauaca cggugaccu</b>	<b>60</b>
40	<b>auuuuu</b>	<b>66</b>
45	<210> 192 <211> 65 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 192	
	<b>cuguuaaugc uaaucgugau agggguuuuu gccuccaacu gacuccuaca uauuagcauu</b>	<b>60</b>
	<b>aacag</b>	<b>65</b>
	<210> 193	

ES 2 536 423 T3

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

	<b>ccuaagccag ggauuguggg uucgaguccc accuggggua gaggugaaag uuccuuuac</b>	<b>60</b>
	<b>ggauuuuuuu</b>	<b>70</b>
5	<210> 199 <211> 108 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>  <400> 199	
	<b>caaugucagc agugccuuag cagcacguaa auauuggcgu uaagauucia aaauuauuc</b>	<b>60</b>
10	<b>caguauuaac ugugcugcug aaguaagguu gaccuauuc uacaguug</b>	<b>108</b>
15	<210> 200 <211> 81 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>  <400> 200	
	<b>gggcuuuca gucacuagug guuccguua guagaugauu gugcauuguu uczaauggu</b>	<b>60</b>
	<b>gcccuauguga cuacaaagcc c</b>	<b>81</b>
20	<210> 201 <211> 70 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
25	<400> 201	
	<b>acgcaagugu ccuaagguga gcucagggag cacagaaacc uccaguggaa cagaagggca</b>	<b>60</b>
	<b>aaagcucauu</b>	<b>70</b>
30	<210> 202 <211> 70 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
35	<400> 202	
	<b>caugugucac uuucagggg aguuucaaga gucccuuccu gguucaccgu cuccuuugcu</b>	<b>60</b>
	<b>cuuccacaac</b>	<b>70</b>
40	<210> 203 <211> 110 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
45	<400> 203	
	<b>agaagggcua ucaggccagc cuucagagga cuccaaggaa cauucaacgc ugucggugag</b>	<b>60</b>
	<b>uuugggauuu gaaaaaacca cugaccguug acuguaccuu gggguccua</b>	<b>110</b>
	<210> 204 <211> 110	

ES 2 536 423 T3

	<212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
5	<400> 204		
	<b>ccugugcaga gauuauuuuu uaaaagguca caaucaacau ucauugcugu cgguggguug</b>	<b>60</b>	
	<b>aacugugugg acaagcucac ugaacaauga augcaacugu ggccccgcuu</b>	<b>110</b>	
10	<210> 205 <211> 89 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 205		
	<b>cugauggcug cacucaacau ucauugcugu cgguggguuu gagucugaa caacucacug</b>	<b>60</b>	
15	<b>aucaaugaa gcaaacugcg gaccaaaca</b>	<b>89</b>	
20	<210> 206 <211> 110 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 206		
	<b>cggaaaauu gccaaagguu ugggggaaca uucaaccugu cggugaguu gggcagcuca</b>	<b>60</b>	
25	<b>ggcaaaccu cgaccguuga guggaccug aggccuggaa uugccaucu</b>	<b>110</b>	
30	<210> 207 <211> 110 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 207		
	<b>gagcugcuug ccucaccccg uuuuuggcaa ugguagaacu cacacuggug agguaacagg</b>	<b>60</b>	
35	<b>auccgguggu ucuagacuug ccaacuauug ggcgaggacu cagccggcac</b>	<b>110</b>	
40	<210> 208 <211> 70 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 208		
	<b>uuuuggcaa ugguagaacu cacacuggug agguaacagg auccgguggu ucuagacuug</b>	<b>60</b>	
45	<b>ccaacuauug</b>	<b>70</b>	
50	<210> 209 <211> 110 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 209		

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

ES 2 536 423 T3

	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 215	
	<b>acuuuccaaa gaauucuccu uuugggcuuu cugguuuuau uuuaagccca aaggugaauu</b>	<b>60</b>
5	<b>uuuugggaag u</b>	<b>71</b>
	<210> 216	
	<211> 109	
10	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 216	
	<b>ggucgggcuc accaugacac agugugagac ucgggcuaaca acacaggacc cggggcgcug</b>	<b>60</b>
	<b>cucugacccc ucgugucuug uguugcagcc ggagggacgc agguccgca</b>	<b>109</b>
15		
	<210> 217	
	<211> 86	
	<212> ARN	
20	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 217	
	<b>ugcucccucu cucacauccc uugcauggug gagggugagc uuucugaaaa cccuccccac</b>	<b>60</b>
	<b>augcaggguu ugcaggaugg cgagcc</b>	<b>86</b>
25		
	<210> 218	
	<211> 68	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
30	<400> 218	
	<b>ucucacaucc cuugcauggu ggagggugag cuuucugaaa accccuccca caugcagggu</b>	<b>60</b>
	<b>uugcagga</b>	<b>68</b>
35		
	<210> 219	
	<211> 102	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
40	<400> 219	
	<b>cugucgauug gacccgcccu ccggugccua cugagcugau aucaguucuc auuuuacaca</b>	<b>60</b>
	<b>cuggcucagu ucagcaggaa caggagucga gcccuugagc aa</b>	<b>102</b>
45		
	<210> 220	
	<211> 68	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 220	
	<b>cuccggugcc uacugagcug auaucaguuc ucauuuuaca cacuggcuca guucagcagg</b>	<b>60</b>
50	<b>aacaggag</b>	<b>68</b>

5	<210> 221 <211> 85 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 221		
	<b>ugcaggccuc ugugugauau guuugauaua uuagguuguu auuuaaucca acuaauauuc</b>	<b>60</b>	
10	<b>aaacauauuc cuacaguguc uugcc</b>	<b>85</b>	
	<210> 222 <211> 67 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
15	<400> 222		
	<b>cugugugaua uguuugauau auuagguugu uauuuauucc aacuauauau caaacauauu</b>	<b>60</b>	
	<b>ccuacag</b>	<b>67</b>	
20	<210> 223 <211> 92 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
25	<400> 223		
	<b>cggcuggaca gcgggcaacg gaaucacaaa agcagcuguu gucuccagag cauuccagcu</b>	<b>60</b>	
	<b>gcgcuuggau uucguccccc gcucuccugc cu</b>	<b>92</b>	
30	<210> 224 <211> 74 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
35	<400> 224		
	<b>agcgggcaac ggaaucacaa aagcagcugu ugucuccaga gcuaucacagc ugcgcuugga</b>	<b>60</b>	
	<b>uuucguccccc ugcu</b>	<b>74</b>	
40	<210> 225 <211> 108 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 225		
	<b>ccgagaccga gugcacaggg cucugaccua ugaauugaca gccagugcuc ucgucucucc</b>	<b>60</b>	
45	<b>ucuggcugcc aauuccauag gucacaggua uguucgccc aaugccag</b>	<b>108</b>	
50	<210> 226 <211> 110 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 226		

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

ES 2 536 423 T3

	uagcagcaca gaaauauugg cacaggaag cgagucugcc aauauuggcu gucugcu	58
	<210> 233	
	<211> 110	
5	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 233	
	<b>cuagagcuug aauuggaacu gcugagugaa uuagguagu ucauguuguu gggccugggu</b>	<b>60</b>
10	<b>uucugaacac aacaacauua aaccaccca uucacggcag uuacugcucc</b>	<b>110</b>
	<210> 234	
	<211> 70	
15	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 234	
	<b>gugaauuagg uaguuucaug uuguugggcc ugguuuucug aacacaacaa cauuaaacca</b>	<b>60</b>
20	<b>cccgauucac</b>	<b>70</b>
	<210> 235	
	<211> 110	
	<212> ARN	
25	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 235	
	<b>ugcucgcuca gcugaucugu ggcuuaggua guuucauguu guugggauug aguuuugaac</b>	<b>60</b>
	<b>ucggcaacaa gaaacugccu gaguacauc agucgguuuu cgucgagggc</b>	<b>110</b>
30	<210> 236	
	<211> 70	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
35	<400> 236	
	<b>gugaauuagg uaguuucaug uuguugggcc ugguuuucug aacacaacaa cauuaaacca</b>	<b>60</b>
	<b>cccgauucac</b>	<b>70</b>
40	<210> 237	
	<211> 84	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 237	
45	<b>acuggucggu gauuuaggua guuuccuguu guugggaucc accuuucucu cgacagcag</b>	<b>60</b>
	<b>acacugccuu cauuaucu guug</b>	<b>84</b>
	<210> 238	
	<211> 75	
50	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	

ES 2 536 423 T3

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

ES 2 536 423 T3

	<400> 244		
	<b>gccaaaccag uguucagacu accuguucag gaggcucuca auguguacag uagucugcac</b>	<b>60</b>	
	<b>auugguuagg c</b>	<b>71</b>	
5	<210> 245 <211> 70 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
10	<400> 245		
	<b>gccguggcca ucuuacuggg cagcauugga uggagucagg ucucuaauac ugccugguaa</b>	<b>60</b>	
	<b>ugaugacggc</b>	<b>70</b>	
15	<210> 246 <211> 95 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 246		
	<b>ccagcucggg cagccguggc caucuucug ggcagcauug gauggaguca ggucucuaau</b>	<b>60</b>	
20	<b>acugccuggu aaugaugacg gcgagcccu gcacg</b>	<b>95</b>	
25	<210> 247 <211> 68 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 247		
	<b>cccucgucuu acccagcagu guuugggugc gguugggagu cucuaauacu gccggguaau</b>	<b>60</b>	
30	<b>gauggagg</b>	<b>68</b>	
35	<210> 248 <211> 72 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 248		
	<b>guuccuuuu ccuaugcaua uacuucuuug aggaucuggc cuaaagaggu auagggcaug</b>	<b>60</b>	
	<b>ggaagaugga gc</b>	<b>72</b>	
40	<210> 249 <211> 110 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
45	<400> 249		
	<b>guguugggga cucgcgcgcu ggguccagug guucuaaca guucaacagu ucuguagcgc</b>	<b>60</b>	
	<b>aaugugaaa uguuuaggac cacuagacc gccgggdcgcg gcgacagcga</b>	<b>110</b>	
	<210> 250		

ES 2 536 423 T3

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

**accggcagu gccuccaggc gcagggcagc ccugcccac cgcacacugc gcugccccag 60**  
**accacugug cgugugacag cggcugaucu gugccugggc agcgcgaccc 110**  
 <210> 256  
 <211> 110  
 <212> ARN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <400> 256  
**ucaaccuggcc augugacuug ugggcuuccc uuugucaucc uucgccuagg gcucugagca 60**  
**gggcagggac agcaaagggg ugcucaguug ucacuuccca cagcacggag 110**  
 <210> 257  
 <211> 110  
 <212> ARN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <400> 257  
**cggggcaccc cgccccgaca gcgcgccggc accuuggcuc uagacugcuu acugccccggg 60**  
**ccgcccucag uaacagucuc cagucacggc caccgacgcc uggccccgcc 110**  
 <210> 258  
 <211> 110  
 <212> ARN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <400> 258  
**ccugugcaga gauuuuuuu uaaaagguca caaucaacu ucauugcugu cggugggguug 60**  
**aacugugugg acaagcucac ugaacaauga augcaacugu ggccccgcuu 110**  
 <210> 259  
 <211> 108  
 <212> ARN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <400> 259  
**gaguuugag guugcuucag ugaacauuca acgcugucgg ugaguuugga auuaaaauca 60**  
**aaaccaucga ccguugauug uaccucaugg cuaaccauca ucucucc 108**  
 <210> 260  
 <211> 110  
 <212> ARN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <400> 260  
**ggccuggcug gacagaguug ucaugugucu gccugucuac acuugcugug cagaacaucc 60**  
**gcucaccugu acagcaggca cagacaggca gucacaugac aaccagccu 110**  
 <210> 261  
 <211> 110

	<212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 261		
5		<b>aucauuçaga aaugguauac aggaaauga ccuaugaau gacagacaau auagcugagu</b>	<b>60</b>
		<b>uugucuguca uuucuuuagg ccaauauucu guaugacugu gcuacuucaa</b>	<b>110</b>
	<210> 262 <211> 110 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
10			
	<400> 262		
		<b>gauggcugug aguuggcuua aucucagcug gcaacuguga gauguucaua caauccuca</b>	<b>60</b>
		<b>caguggucuc ugggauuag cuaaacagag caauuuccua gccucacga</b>	<b>110</b>
15			
	<210> 263 <211> 110 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
20			
	<400> 263		
		<b>aguauaauua uuacauaguu uuugaugucg cagauacugc aucaggaacu gauuggauaa</b>	<b>60</b>
		<b>gaucaguca ccaucaguuc cuaaugcauu gccuucagca ucuaacaag</b>	<b>110</b>
25			
	<210> 264 <211> 110 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
30			
	<400> 264		
		<b>gugauaauugu agcgagauuu ucuguugugc uugaucuaac caugugguug cgagguauga</b>	<b>60</b>
		<b>guaaaacaug guuccgucaa gcaccaugga acgucacgca gcuuucuaca</b>	<b>110</b>
35			
	<210> 265 <211> 110 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
40			
	<400> 265		
		<b>gaccagucgc ugcggggcuu uccuuugugc uugaucuaac cauguggugg aacgauggaa</b>	<b>60</b>
		<b>acggaacaug guucugucuaa gcaccgcgga aagcaccgug cucuccugca</b>	<b>110</b>
45			
	<210> 266 <211> 110 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
50			
	<400> 266		

**ccgccccggg ccgcgccucc ugauugucca aacgcaauuc ucgagucuaa ggcuccggcc 60**  
**gagaguugag ucuggacguc ccgagccgcc gcccccaaac cucgagcggg 110**  
 5 <210> 267  
 <211> 110  
 <212> ARN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <400> 267  
**ccgccccggg ccgcgccucc ugauugucca aacgcaauuc ucgagucuaa ggcuccggcc 60**  
**gagaguugag ucuggacguc ccgagccgcc gcccccaaac cucgagcggg 110**  
 10 <210> 268  
 <211> 97  
 <212> ARN  
 <213> *Homo sapiens*  
 15 <400> 268  
**acucaggggc uucgccacug auuguccaaa cgcaauucuu guacgagucu gcggccaacc 60**  
**gagaauugug gcuggacauc uguggcugag cuccggg 97**  
 20 <210> 269  
 <211> 110  
 <212> ARN  
 <213> *Homo sapiens*  
 25 <400> 269  
**gacagugugg cauuguaggg cuccacaccg uaucugacac uuugggcgag ggcaccaugc 60**  
**ugaagguguu caugaugcgg ucugggaacu ccucacggau cuuacugaug 110**  
 30 <210> 270  
 <211> 110  
 <212> ARN  
 <213> *Homo sapiens*  
 35 <400> 270  
**ugaacaucca ggucuggggc augaaccugg cauacaugu agauuucugu guucguuagg 60**  
**caacagcuac auugucugcu ggguuucagg cuaccuggaa acauguucuc 110**  
 40 <210> 271  
 <211> 110  
 <212> ARN  
 <213> *Homo sapiens*  
 45 <400> 271  
**gcugcuggaa gguguaggua cccucaaugg cucaguagcc aguguagauc cugucuuucg 60**  
**uaaucagcag cuacaucugg cuacuggguc ucugauggca ucuucuagcu 110**  
 <210> 272

ES 2 536 423 T3

	<211> 110		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
5	<400> 272		
	<b>ccuggccucc ugcagugcca cgcuccgugu auuugacaag cugaguugga cacuccaugu</b>	<b>60</b>	
	<b>gguagagugu caguullguca aauaccccaa gugcggcaca ugcuuaccag</b>	<b>110</b>	
10	<210> 273		
	<211> 81		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
15	<400> 273		
	<b>gggcuuucac gucacuagug guuccguuuu guagaugauu gugcauuguu ucaaaauggu</b>	<b>60</b>	
	<b>gcccuauguga cuacaaagcc c</b>	<b>81</b>	
20	<210> 274		
	<211> 60		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
25	<400> 274		
	caaucuuccu uuaucauggu auugauuuuu cagugcuucc cuuuugugug agagaagaua	60	
30	<210> 275		
	<211> 80		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
35	<400> 275		
	<b>aggaccuuc cagagggccc cccucaauc cuguugugcc uaaucagag gguugggugg</b>	<b>60</b>	
	<b>aggcucuccu gaagggcucu</b>	<b>80</b>	
40	<210> 276		
	<211> 63		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
45	<400> 276		
	<b>aagaaauggu uuaccguccc acauacauiu ugaauaugua ugugggaugg uaaaccgcuu</b>	<b>60</b>	
	<b>cuu</b>	<b>63</b>	
50	<210> 277		
	<211> 86		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
55	<400> 277		
	<b>acugcuaacg aaugcucuga cuuuauugca cuacuguacu uuacagcuag cagugcaaua</b>	<b>60</b>	
	<b>guauugucaa agcaucugaa agcagg</b>	<b>86</b>	
	<210> 278		

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

ES 2 536 423 T3

	<210> 284		
	<211> 86		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
5	<400> 284		
	<b>uugguacuug gagagaggug guccguggcg cguucgcuu auuuauggcg cacauacac</b>	<b>60</b>	
	<b>ggucgaccuc uuugcaguau cuaauc</b>	<b>86</b>	
10	<210> 285		
	<211> 83		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
15	<400> 285		
	<b>cugacuaugc cuccccgau ccccuagggc auugguguaa agcuggagac ccacugcccc</b>	<b>60</b>	
	<b>aggugcugcu ggggguugua guc</b>	<b>83</b>	
20	<210> 286		
	<211> 98		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
25	<400> 286		
	<b>auacagugcu ugguuccuag uaggugucca guaaguguuu gugacauau uuguuuauug</b>	<b>60</b>	
	<b>aggaccuccu aucaaucaag cacugugcua ggcucugg</b>	<b>98</b>	
30	<210> 287		
	<211> 95		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 287		
	<b>cucaucuguc uguugggug gaggcagggc cuuugugaag gcggguggug cucagaucgc</b>	<b>60</b>	
35	<b>cucuggggccc uuccuccagc cccgaggcgg auuca</b>	<b>95</b>	
40	<210> 288		
	<211> 75		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 288		
	<b>uggagugggg gggcaggagg ggcucagggg gaaagugcau acagccccug gccucucug</b>	<b>60</b>	
45	<b>cccuuccguc ccucug</b>	<b>75</b>	
50	<210> 289		
	<211> 94		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 289		

	<b>cuuuggcgau cacugccucu cugggccugu gucuuaggcu cugcaagauc aaccgagcaa</b>	<b>60</b>
	<b>agcacacggc cugcagagag gcagcgcucu gccc</b>	<b>94</b>
5	<210> 290 <211> 94 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>  <400> 290	
	<b>gaguuuugguu uuguuuuggu uuguucuagg uaugguccca gggaucccag aucaaaccag</b>	<b>60</b>
10	<b>gccccugggc cuauccuaga accaaccuaa gcuc</b>	<b>94</b>
15	<210> 291 <211> 94 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>  <400> 291	
	<b>uguuuugagc gggggucaag agcauaacg aaaaanguuu gucauaaacc guuuuucuu</b>	<b>60</b>
20	<b>auugcuccug accuccucuc auuugcuaua uuca</b>	<b>94</b>
25	<210> 292 <211> 93 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>  <400> 292	
	<b>guagucagua guuggggggu gggaacggcu ucauacagga guugaugcac aguuauccag</b>	<b>60</b>
30	<b>cuccuauaug augccuuucu ucauuccuuu caa</b>	<b>93</b>
35	<210> 293 <211> 67 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>  <400> 293	
	<b>ucuccaacia uauccuggug cugagugaug acucagggca succagcauc agugauuuug</b>	<b>60</b>
40	<b>uugaaga</b>	<b>67</b>
45	<210> 294 <211> 94 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>  <400> 294	
	<b>cgggggcgcc gcucuccug uccuccagga gcudacgugu gccugccugu gagcgcucg</b>	<b>60</b>
	<b>acgacagagc cggcgcucgc cccagugucu gcgc</b>	<b>94</b>
	<210> 295 <211> 95	

	<212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 295		
5	<b>uuguaccugg ugugauuaua aagcaaugag acugauuguc auaugucguu ugugggaucc</b>	<b>60</b>	
	<b>gucucaguua cuuuauagcc auaccuggua ucuua</b>	<b>95</b>	
	<210> 296 <211> 99 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
10	<400> 296		
	<b>gaaacugggc ucaaggugag gggugcuauc ugugauugag ggacaugguu azuggaaug</b>	<b>60</b>	
15	<b>ucucācācag aaaucgcacc cgucaccuug gccuacuua</b>	<b>99</b>	
	<210> 297 <211> 98 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
20	<400> 297		
	<b>acccaaaccc uaggucugcu gacuccuagu ccagggcucg ugauggcugg ugggcccuga</b>	<b>60</b>	
25	<b>acgagggguc uggaggccug gguuugaaua ucgacagc</b>	<b>98</b>	
	<210> 298 <211> 86 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
30	<400> 298		
	<b>gucugucugc ccgcaugccu gccucucugu ugcucugaag gaggcagggg cugggccugc</b>	<b>60</b>	
	<b>agcugccugg gcagagcggc uccugc</b>	<b>86</b>	
35	<210> 299 <211> 68 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
40	<400> 299		
	<b>ccauuacugu ugcuaauaug caacucuguu gaauauaaau uggaaugca cuuuagcaau</b>	<b>60</b>	
	<b>ggugaugg</b>	<b>68</b>	
45	<210> 300 <211> 66 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
50	<400> 300		

	<b>aaaaggugga uauuccuucu auguuuauugu uauuuauuggu uaaacauaga ggaaauucca</b>	<b>60</b>
	<b>cguuuu</b>	<b>66</b>
5	<210> 301 <211> 70 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 301	
	<b>uugaaggagg aucgaccgug uuauauucgc uuuauugacu ucgaauaaua caugguugau</b>	<b>60</b>
10	<b>cuuuucucag</b>	<b>70</b>
15	<210> 302 <211> 75 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 302	
	<b>agacagagaa gccaggucac gucucugcag uuacacagcu cacgagugcc ugcuggggug</b>	<b>60</b>
20	<b>gaaccugguc ugucu</b>	<b>75</b>
25	<210> 303 <211> 67 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 303	
	<b>guggcacuca aacugugggg gcacuuucug cucucuggug aaagugccgc caucuuuuga</b>	<b>60</b>
30	<b>guguuac</b>	<b>67</b>
35	<210> 304 <211> 67 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 304	
	<b>gugggccuca aaugugggag acuaucuga uguccaagug gaaagugcug cgacuuuuga</b>	<b>60</b>
40	<b>gcgucac</b>	<b>67</b>
45	<210> 305 <211> 69 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 305	
	<b>gggauacuca aaugggggg gcuuuccuuu uugucuguae ugggaagugc uucgauuuug</b>	<b>60</b>
50	<b>ggguguccc</b>	<b>69</b>
	<210> 306 <211> 72 <212> ARN	

ES 2 536 423 T3

	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 306		
	<b>uacaucggcc auuauauac aaccugauaa guguuauagc acuuaucaga uuguauugua</b>		<b>60</b>
5	<b>auugucugug ua</b>		<b>72</b>
	<210> 307		
	<211> 102		
10	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 307		
	<b>auggagcugc ucacccugug ggccucaaau guggaggaac uauucugaug uccaagugga</b>		<b>60</b>
	<b>aagugcugcg acuuugagc gucaccggug acgcccuuau ca</b>		<b>102</b>
15	<210> 308		
	<211> 101		
	<212> ARN		
20	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 308		
	<b>gcauccccuc agdcuguggc acucaaaacug ugggggcacu uucugcucuc uggugaagu</b>		<b>60</b>
	<b>gccgccaucu uuugaguguu accgcuugag aagacucaac c</b>		<b>101</b>
25	<210> 309		
	<211> 102		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
30	<400> 309		
	<b>cgaggagcuc auacugggau acucaaaauug gggggcguuu ccuuuuuguc uguuacuggg</b>		<b>60</b>
	<b>aagugcuucg auuuuggggu gucccuguuu gaguagggca uc</b>		<b>102</b>
35	<210> 310		
	<211> 22		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
40	<400> 310	ugagguagua gguuguauag uu	22
	<210> 311		
	<211> 22		
	<212> ARN		
45	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 311	ugagguagua gguugugug uu	22
50	<210> 312		
	<211> 22		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		

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

ES 2 536 423 T3

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

	<211> 22 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
5	<400> 329 uaaggugcau cuagucaga ua	22
10	<210> 330 <211> 23 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
15	<400> 330 ugugcaaauc uaugcaaac uga	23
20	<210> 331 <211> 23 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
25	<400> 331 ugugcaaauc caugcaaac uga	23
30	<210> 332 <211> 22 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
35	<400> 332 uaaagugcuu auagucagg ua	22
40	<210> 333 <211> 22 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
45	<400> 333 uagcuuauc gacugaugu ga	22
50	<210> 334 <211> 22 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
55	<400> 334 aagcugccag uugaagaacu gu	22
60	<210> 335 <211> 21 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
65	<400> 335 aucacauugc cagggauuc c	21
60	<210> 336 <211> 23 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
65	<400> 336 aucacauugc cagggauuc cac	23
65	<210> 337 <211> 22 <212> ARN	

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

ES 2 536 423 T3

<400> 345  
 uagcaccauu ugaaaucagu 20

5 <210> 346  
 <211> 22  
 <212> ARN  
 <213> *Homo sapiens*

10 <400> 346  
 uagcaccauu ugaaaucggu ua 22

15 <210> 347  
 <211> 23  
 <212> ARN  
 <213> *Homo sapiens*

20 <400> 347  
 uguaaacauc cucgacugga agc 23

25 <210> 348  
 <211> 22  
 <212> ARN  
 <213> *Homo sapiens*

30 <400> 348  
 cuuucagucg gauguuugca gc 22

35 <210> 349  
 <211> 21  
 <212> ARN  
 <213> *Homo sapiens*

40 <400> 349  
 uguaaacauc cuacacucag c 21

45 <210> 350  
 <211> 23  
 <212> ARN  
 <213> *Homo sapiens*

50 <400> 350  
 uguaaacauc cuacacucuc agc 23

55 <210> 351  
 <211> 22  
 <212> ARN  
 <213> *Homo sapiens*

60 <400> 351  
 uguaaacauc cccgacugga ag 22

65 <210> 352  
 <211> 20  
 <212> ARN  
 <213> *Homo sapiens*

70 <400> 352  
 uguaaacauc cuugacugga 20

75 <210> 353  
 <211> 21  
 <212> ARN  
 <213> *Homo sapiens*

80 <400> 353  
 ggcaagaugc uggcauagcu g 21

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

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

5      <400> 362  
       uuuggcacua gcacauuuuu gc      22

10     <210> 363  
       <211> 22  
       <212> ARN  
       <213> *Homo sapiens*

15     <400> 363  
       ugagguagua aguuguauug uu      22

20     <210> 364  
       <211> 22  
       <212> ARN  
       <213> *Homo sapiens*

25     <400> 364  
       aaccguaga uccgaucuug ug      22

30     <210> 365  
       <211> 22  
       <212> ARN  
       <213> *Homo sapiens*

35     <400> 365  
       cacccguaga accgaccuug cg      22

40     <210> 366  
       <211> 22  
       <212> ARN  
       <213> *Homo sapiens*

45     <400> 366  
       uacaguacug ugauaacuga ag      22

50     <210> 367  
       <211> 22  
       <212> ARN  
       <213> *Homo sapiens*

55     <400> 367  
       uacaguacug ugauaacuga ag      22

60     <210> 368  
       <211> 23  
       <212> ARN  
       <213> *Homo sapiens*

65     <400> 368  
       agcagcauug uacagggcua uga      23

70     <210> 369  
       <211> 20  
       <212> ARN  
       <213> *Homo sapiens*

75     <400> 369  
       ucaaagcuc agacuccugu      20

80     <210> 370  
       <211> 24  
       <212> ARN  
       <213> *Homo sapiens*

ES 2 536 423 T3

	<400> 370 aaaagugcuu acagucagg uagc	24
5	<210> 371 <211> 21 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
10	<400> 371 uaaagucgug acagucaga u	21
15	<210> 372 <211> 23 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
20	<400> 372 agcagcauug uacagggcua uca	23
25	<210> 373 <211> 23 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
30	<400> 373 uggaguguga caaugguguu ugu	23
35	<210> 374 <211> 22 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
40	<400> 374 uuaaggcacg cggugaaugc ca	22
45	<210> 375 <211> 23 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
50	<400> 375 ucccugagac ccuuuaaccu gug	23
55	<210> 376 <211> 22 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
60	<400> 376 ucccugagac ccuaacuugu ga	22
65	<210> 377 <211> 21 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 377 cauuuuuacu uuugguacgc g	21
	<210> 378 <211> 21 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 378	

	ucguaccgug aguaauaaug c	21
5	<210> 379 <211> 22 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
10	<400> 379 ucggauccgu cugagcuugg cu	22
15	<210> 380 <211> 22 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
20	<400> 380 ucacagugaa ccggucucuu uu	22
25	<210> 381 <211> 22 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
30	<400> 381 ucacagugaa ccggucucuu uc	22
35	<210> 382 <211> 21 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
40	<400> 382 cuuuuugcgg ucugggcuug c	21
45	<210> 383 <211> 20 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
50	<400> 383 cagugcaaug uuaaaagggc	20
55	<210> 384 <211> 22 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
60	<400> 384 cagugcaaug augaaagggc au	22
65	<210> 385 <211> 22 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
70	<400> 385 uaacagucua cagccauggu cg	22
75	<210> 386 <211> 22 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
80	<400> 386 uuggucccu ucaaccagcu gu	22

<210> 387  
 <211> 21  
 <212> ARN  
 <213> *Homo sapiens*  
 5  
 <400> 387  
 uugguccccu ucaaccagcu a 21  
 <210> 388  
 <211> 21  
 <212> ARN  
 <213> *Homo sapiens*  
 10  
 <400> 388  
 ugugacuggu ugaccagagg g 21  
 <210> 389  
 <211> 23  
 <212> ARN  
 <213> *Homo sapiens*  
 20  
 <400> 389  
 uauggcuuuu uauuccuaug uga 23  
 <210> 390  
 <211> 22  
 <212> ARN  
 <213> *Homo sapiens*  
 25  
 <400> 390  
 uauggcuuuu cauuccuaug ug 22  
 <210> 391  
 <211> 23  
 <212> ARN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <400> 391  
 acuccauuug uuuugaugau gga 23  
 35  
 <210> 392  
 <211> 22  
 <212> ARN  
 <213> *Homo sapiens*  
 40  
 <400> 392  
 uauugcuuaa gaauacgcu ag 22  
 45  
 <210> 393  
 <211> 17  
 <212> ARN  
 <213> *Homo sapiens*  
 50  
 <400> 393  
 agcugguguu gugaauc 17  
 55  
 <210> 394  
 <211> 18  
 <212> ARN  
 <213> *Homo sapiens*  
 60  
 <400> 394  
 ucuacagugc acgugucu 18  
 65  
 <210> 395  
 <211> 21  
 <212> ARN

ES 2 536 423 T3

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

	<400> 403 guguguggaa augcuucugc	20
5	<210> 404 <211> 22 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
10	<400> 404 ucagugcacu acagaacuuu gu	22
15	<210> 405 <211> 22 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
20	<400> 405 ucagugcauc acagaacuuu gu	22
25	<210> 406 <211> 22 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
30	<400> 406 ucuggcuccg ugucuucacu cc	22
35	<210> 407 <211> 22 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
40	<400> 407 ucucccaacc cuuguaccag ug	22
45	<210> 408 <211> 22 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
50	<400> 408 acuagacuga agcuccuuga gg	22
55	<210> 409 <211> 21 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
60	<400> 409 ucagugcaug acagaacuug g	21
65	<210> 410 <211> 20 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 410 uugcauaguc acaaaaguga	20
	<210> 411 <211> 22 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 411 uagguuaucc guguugccuu cg	22

ES 2 536 423 T3

<210> 412  
 <211> 22  
 <212> ARN  
 <213> *Homo sapiens*  
 5

<400> 412  
 aaucauacac gguugaccua uu 22

10
 <210> 413  
 <211> 22  
 <212> ARN  
 <213> *Homo sapiens*

15
 <400> 413  
 uuaaugcuaa ucgugauagg gg 22

20
 <210> 414  
 <211> 23  
 <212> ARN  
 <213> *Homo sapiens*

25
 <400> 414  
 aacauucaac gcugucggug agu 23

30
 <210> 415  
 <211> 24  
 <212> ARN  
 <213> *Homo sapiens*

<400> 415  
 aacauucauu gcugucggug gguu 24

35
 <210> 416  
 <211> 22  
 <212> ARN  
 <213> *Homo sapiens*

40
 <400> 416  
 aacauucaac cugucgguga gu 22

45
 <210> 417  
 <211> 22  
 <212> ARN  
 <213> *Homo sapiens*

<400> 417  
 uuggcaaug guagaacuca ca 22

50
 <210> 418  
 <211> 21  
 <212> ARN  
 <213> *Homo sapiens*

55
 <400> 418  
 ugguucuaga cuugccaacu a 21

60
 <210> 419  
 <211> 23  
 <212> ARN  
 <213> *Homo sapiens*

65
 <400> 419  
 uaggcacug guagaauca cug 23

<210> 420

ES 2 536 423 T3

	<211> 22 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
5	<400> 420 uggacggaga acugauaagg gu	22
10	<210> 421 <211> 18 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
15	<400> 421 uggagagaaa ggcaguuc	18
20	<210> 422 <211> 23 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
25	<400> 422 caaagaauc uccuuuuggg cuu	23
30	<210> 423 <211> 21 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
35	<400> 423 ucgugucuug uguugcagcc g	21
40	<210> 424 <211> 22 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
45	<400> 424 caucccuugc augguggagg gu	22
50	<210> 425 <211> 23 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
55	<400> 425 gugccuacug agcugauauc agu	23
60	<210> 426 <211> 22 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
65	<400> 426 ugauauguuu gauauuuag gu	22
	<210> 427 <211> 22 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 427 caacggauc ccaaaagcag cu	22
	<210> 428 <211> 21 <212> ARN	

<213> *Homo sapiens*  
 <400> 428  
 5 cugaccuaug aauugacagc c 21  
 <210> 429  
 <211> 21  
 <212> ARN  
 <213> *Homo sapiens*  
 10 <400> 429  
 aacuggccua caaagucca g 21  
 <210> 430  
 <211> 22  
 <212> ARN  
 <213> *Homo sapiens*  
 15 <400> 430  
 20 uguaacagca acuccaugug ga 22  
 <210> 431  
 <211> 21  
 <212> ARN  
 25 <213> *Homo sapiens*  
 <400> 431  
 uagcagcaca gaaauuugg c 21  
 30 <210> 432  
 <211> 21  
 <212> ARN  
 <213> *Homo sapiens*  
 35 <400> 432  
 uagguaguuu cauguuguug g 21  
 <210> 433  
 <211> 21  
 <212> ARN  
 40 <213> *Homo sapiens*  
 <400> 433  
 45 uagguaguuu ccuguuguug g 21  
 <210> 434  
 <211> 22  
 <212> ARN  
 <213> *Homo sapiens*  
 50 <400> 434  
 uucaccaccu ucuccacca gc 22  
 <210> 435  
 <211> 19  
 <212> ARN  
 <213> *Homo sapiens*  
 55 <400> 435  
 60 gguccagagg ggagauagg 19  
 <210> 436  
 <211> 23  
 <212> ARN  
 65 <213> *Homo sapiens*

ES 2 536 423 T3

	<400> 436 cccaguguuc agacuaccug uuc	23
5	<210> 437 <211> 22 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
10	<400> 437 uacaguaguc ugcacauugg uu	22
15	<210> 438 <211> 23 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
20	<400> 438 cccaguguuu agacuaucug uuc	23
25	<210> 439 <211> 22 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
30	<400> 439 uaacacuguc ugguaacgau gu	22
35	<210> 440 <211> 24 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
40	<400> 440 cucuaauacu gccugguaau gaug	24
45	<210> 441 <211> 22 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
50	<400> 441 aauacugccg gguaaugaug ga	22
55	<210> 442 <211> 22 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
60	<400> 442 agagguauag ggcaugggaa ga	22
65	<210> 443 <211> 22 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 443 gugaaauguu uaggaccacu ag	22
	<210> 444 <211> 22 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 444 uucccuuugu cauccaugc cu	22

ES 2 536 423 T3

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

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

<213> *Homo sapiens*  
 <400> 461  
 5 ugucaguuug ucaaauaccc c 21  
 <210> 462  
 <211> 23  
 <212> ARN  
 <213> *Homo sapiens*  
 10 <400> 462  
 caagucacua gugguuccgu uua 23  
 <210> 463  
 <211> 21  
 <212> ARN  
 <213> *Homo sapiens*  
 15 <400> 463  
 20 agggccccc cucaauccug u 21  
 <210> 464  
 <211> 22  
 <212> ARN  
 <213> *Homo sapiens*  
 25 <400> 464  
 ugguuuaccg ucccacauac au 22  
 <210> 465  
 <211> 23  
 <212> ARN  
 <213> *Homo sapiens*  
 30 <400> 465  
 35 cagugcaaua guauugcaa agc 23  
 <210> 466  
 <211> 23  
 <212> ARN  
 <213> *Homo sapiens*  
 40 <400> 466  
 45 uaagugcuuc cauguuuugg uga 23  
 <210> 467  
 <211> 23  
 <212> ARN  
 <213> *Homo sapiens*  
 50 <400> 467  
 acuuuaacau ggaagugcuu ucu 23  
 <210> 468  
 <211> 23  
 <212> ARN  
 <213> *Homo sapiens*  
 55 <400> 468  
 60 uaagugcuuc cauguuuuag uag 23  
 <210> 469  
 <211> 22  
 <212> ARN  
 <213> *Homo sapiens*  
 65 <400> 469

	uuuaacaugg ggguaaccugc ug	22
5	<210> 470 <211> 23 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
10	<400> 470 uaagugcuuc cauguuucag ugg	23
15	<210> 471 <211> 23 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
20	<400> 471 uaagugcuuc cauguuugag ugu	23
25	<210> 472 <211> 23 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
30	<400> 472 aaaagcuggg uugagagggc gaa	23
35	<210> 473 <211> 21 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
40	<400> 473 uaagccaggg auuguggguu c	21
45	<210> 474 <211> 22 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
50	<400> 474 gcacauuaca cggucgaccu cu	22
55	<210> 475 <211> 23 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
60	<400> 475 cgcauccccu agggcauugg ugu	23
65	<210> 476 <211> 22 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
70	<400> 476 ccacugcccc aggugcugcu gg	22
75	<210> 477 <211> 21 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
80	<400> 477 ccuaguaggu guccaguaag u	21

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

ES 2 536 423 T3

	<212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
5	<400> 486 uccgucucag uuacuuuaua gcc	23
10	<210> 487 <211> 24 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
15	<400> 487 ucucacacag aaaucgcacc cguc	24
20	<210> 488 <211> 21 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
25	<400> 488 ugcugacucc uaguccaggg c	21
30	<210> 489 <211> 23 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
35	<400> 489 ugucugcccg caugccugcc ucu	23
40	<210> 490 <211> 22 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
45	<400> 490 aaaugcaci u uagcaauggu ga	22
50	<210> 491 <211> 22 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
55	<400> 491 acauagagga aauccacgu uu	22
60	<210> 492 <211> 21 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
65	<400> 492 aauaaauacau gguugaucuu u	21
70	<210> 493 <211> 21 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
75	<400> 493 gccugcuggg guggaaccug g	21
80	<210> 494 <211> 21 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	

ES 2 536 423 T3

	<400> 494 gugccgccau cuuuugagug u	21
5	<210> 495 <211> 23 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
10	<400> 495 aaagugcugc gacauugag cgu	23
15	<210> 496 <211> 22 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
20	<400> 496 acucaaaug ggggcgcuu cc	22
25	<210> 497 <211> 23 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
30	<400> 497 gaagugcuuc gauuuugggg ugu	23
35	<210> 498 <211> 22 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
35	<400> 498 uuauauaca accugauaag ug	22

## REIVINDICACIONES

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

5 medir en una muestra de ensayo del sujeto los niveles de un grupo de productos génicos miR que consiste en, let-7d, miR-128a prec, miR-195, miR-203, let-7a-2 prec, miR-34a, miR-29a, miR-95, miR-197, miR-135-2, miR-187, miR-196-1, miR-148, let-7i, miR-198, miR-199a-2, miR-181b-1 prec, miR-206, miR-184 prec, miR-29a prec, miR-149, miR-196-1 prec, miR-93-1, miR-223, miR-16-1, miR-101-1 prec, miR-124a-1, miR-26a-1, miR-214, miR-27a, miR-24-1, miR-106a, miR-199a-1, miR-20a, miR-218-2, miR-25, miR-191, miR-30c, miR-17-5p, miR-92-2,  
10 miR-146, miR-32, miR-29b-2, miR-181b-1 y miR-21;  
en donde una alteración en los niveles del grupo de productos génicos miR en la muestra de tejido de próstata, en relación con los niveles de los productos génicos miR correspondientes en una muestra de control, es indicativa de que el sujeto tiene cáncer de próstata.

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

i) un aumento en los niveles de los productos génicos let-7d, miR-195, miR-203, miR-34a, miR-29a, miR-95, miR-197, miR-135-2, miR-187, miR-196-1, miR-148, let-7i, miR-198, miR-199a-2, miR-181b-1 prec, miR-206, miR-184 prec, miR-196-1 prec, miR-93-1, miR-223, miR-16-1, miR-101-1 prec, miR-124a-1, miR-26a-1, miR-214, miR-27a, miR-106a, miR-199a-1, miR-20a, miR-25, miR-191, miR-30c, miR-17-5p, miR-92-2, miR-146, miR-32, miR-29b-2, miR-181b-1 y miR-21 en la muestra de ensayo, en relación con los niveles de control del producto o productos génicos correspondientes, y  
20 ii) una disminución en los niveles de los productos génicos miR-128a prec, let-7a-2 prec, miR-29a prec, miR-149, miR-24-1 y miR-218-2 en la muestra de ensayo, en relación con el producto o productos génicos correspondientes.

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

30 (1) transcribir de forma inversa:

let-7d, miR-128a prec, miR-195, miR-203, let-7a-2 prec, miR-34a, miR-29a, miR-95, miR-197, miR-135-2, miR-187, miR-196-1, miR-148, let-7i, miR-198, miR-199a-2, miR-181b-1 prec, miR-206, miR-184 prec, miR-29a prec, miR-149, miR-196-1 prec, miR-93-1, miR-223, miR-16-1, miR-101-1 prec, miR-124a-1, miR-26a-1, miR-214, miR-27a, miR-24-1, miR-106a, miR-199a-1, miR-20a, miR-25, miR-191, miR-30c, miR-17-5p, miR-92-2, miR-146, miR-32, miR-29b-2, miR-181b-1 y miR-21 provenientes de una muestra de ensayo obtenida del sujeto para proporcionar oligodesoxinucleótidos diana de let-7d, miR-128a prec, miR-195, miR-203, let-7a-2 prec, miR-34a, miR-29a, miR-95, miR-197, miR-135-2, miR-187, miR-196-1, miR-148, let-7i, miR-198, miR-199a-2, miR-181b-1 prec, miR-206, miR-184 prec, miR-29a prec, miR-149, miR-196-1 prec, miR-93-1, miR-223, miR-16-1, miR-101-1 prec, miR-124a-1, miR-26a-1, miR-214, miR-27a, miR-24-1, miR-106a, miR-199a-1, miR-20a, miR-25, miR-191, miR-30c, miR-17-5p, miR-92-2, miR-146, miR-32, miR-29b-2, miR-181b-1 y miR-21; e

45 (2) hibridar:

los oligodesoxinucleótidos diana de ARN let-7d, miR-128a prec, miR-195, miR-203, let-7a-2 prec, miR-34a, miR-29a, miR-95, miR-197, miR-135-2, miR-187, miR-196-1, miR-148, let-7i, miR-198, miR-199a-2, miR-181b-1 prec, miR-206, miR-184 prec, miR-29a prec, miR-149, miR-196-1 prec, miR-93-1, miR-223, miR-16-1, miR-101-1 prec, miR-124a-1, miR-26a-1, miR-214, miR-27a, miR-24-1, miR-106a, miR-199a-1, miR-20a, miR-25, miR-191, miR-30c, miR-17-5p, miR-92-2, miR-146, miR-32, miR-29b-2, miR-181b-1 y miR-21 con una microserie que comprende oligonucleotidos sonda específicos de miRNA que incluye oligonucleotidos sonda específicos de let-7d, miR-128a prec, miR-195, miR-203, let-7a-2 prec, miR-34a, miR-29a, miR-95, miR-197, miR-135-2, miR-187, miR-196-1, miR-148, let-7i, miR-198, miR-199a-2, miR-181b-1 prec, miR-206, miR-184 prec, miR-29a prec, miR-149, miR-196-1 prec, miR-93-1, miR-223, miR-16-1, miR-101-1 prec, miR-124a-1, miR-26a-1, miR-214, miR-27a, miRs-24-1, miR-106a, miR-199a-1, miR-20a, miR-218-2, miR-25, miR-191, miR-30c, miR-17-5p, miR-92-2, miR-146, miR-32, miR-29b-2, miR-181b-1 y miR-21 para proporcionar un perfil de hibridación para la muestra de ensayo;  
y en donde la determinación de si una alteración de los niveles de los productos génicos let-7d, miR-128a prec, miR-195, miR-203, let-7a-2 prec, miR-34a, miR-29a, miR-95, miR-197, miR-135-2, miR-187, miR-196-1, miR-148, let-7i, miR-198, miR-199a-2, miR-181b-1 prec, miR-206, miR-184 prec, miR-29a prec, miR-149, miR-196-1 prec, miR-93-1, miR-223, miR-16-1, miR-101-1 prec, miR-124a-1, miR-26a-1, miR-214, miR-27a, miR-24-1, miR-106a, miR-199a-1, miR-20a, miR-25, miR-191, miR-30c, miR-17-5p, miR-92-2, miR-146, miR-32, miR-29b-2, miR-181b-1 y miR-21 en la muestra de ensayo, en relación con los niveles de los productos génicos let-7d, miR-128a prec, miR-195, miR-203, let-7a-2 prec, miR-34a, miR-29a, miR-95, miR-197, miR-135-2, miR-187, miR-196-1, miR-148, let-7i, miR-198, miR-199a-2, miR-181b-1 prec, miR-206,

miR-184 prec, miR-29a prec, miR-149, miR-196-1 prec, miR-93-1, miR-223, miR-16-1, miR-101-1 prec, miR-124a-1, miR-26a-1, miR-214, miR-27a, miR-24-1, miR-106a, miR-199a-1, miR-20a, miR-218-2, miR-25, miR-191, miR-30c, miR-17-5p, miR-92-2, miR-146, miR-32, miR-29b-2, miR-181b-1 y miR-21 en una muestra de control comprende:

5

(3) comparar:

el perfil de hibridación de la muestra de ensayo con un perfil de hibridación generado a partir de una muestra de control, en donde una alteración en los niveles de los productos génicos let-7d, miR-128a prec, miR-195, miR-203, let-7a-2 prec, miR-34a, miR-29a, miR-95, miR-197, miR-135-2, miR-187, miR-196-1, miR-148, let-7i, miR-198, miR-199a-2, miR-181b-1 prec, miR-206, miR-184 prec, miR-29a prec, miR-149, miR-196-1 prec, miR-93-1, miR-223, miR-16-1, miR-101-1 prec, miR-124a-1, miR-26a-1, miR-214, miR-27a, miR-24-1, miR-106a, miR-199a-1, miR-20a, miR-218-2, miR-25, miR-191, miR-30c, miR-17-5p, miR-92-2, miR-146, miR-32, miR-29b-2, miR-181b-1 y miR-21 es indicativa de que el sujeto tiene cáncer de próstata.

10

15

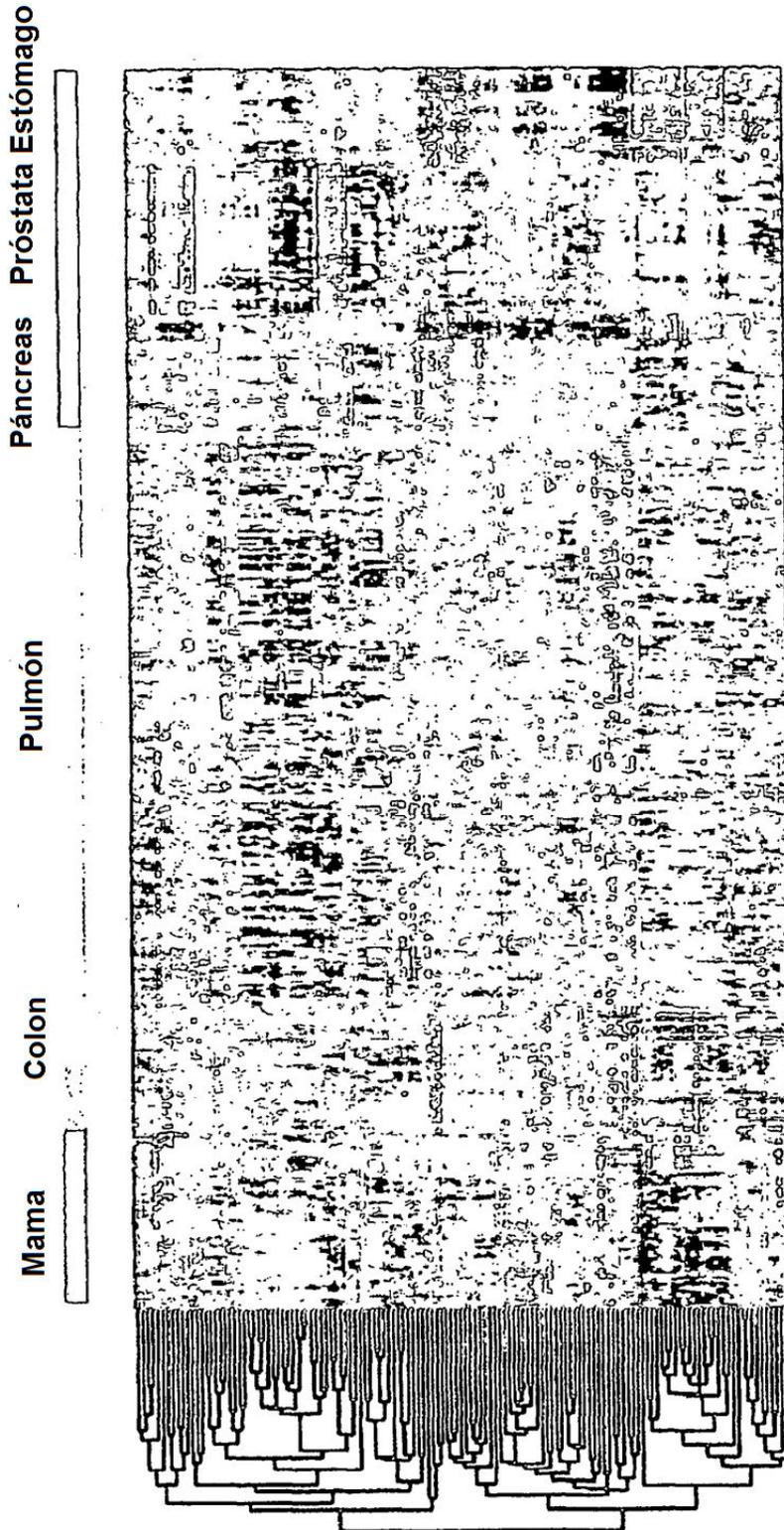


FIG. 1

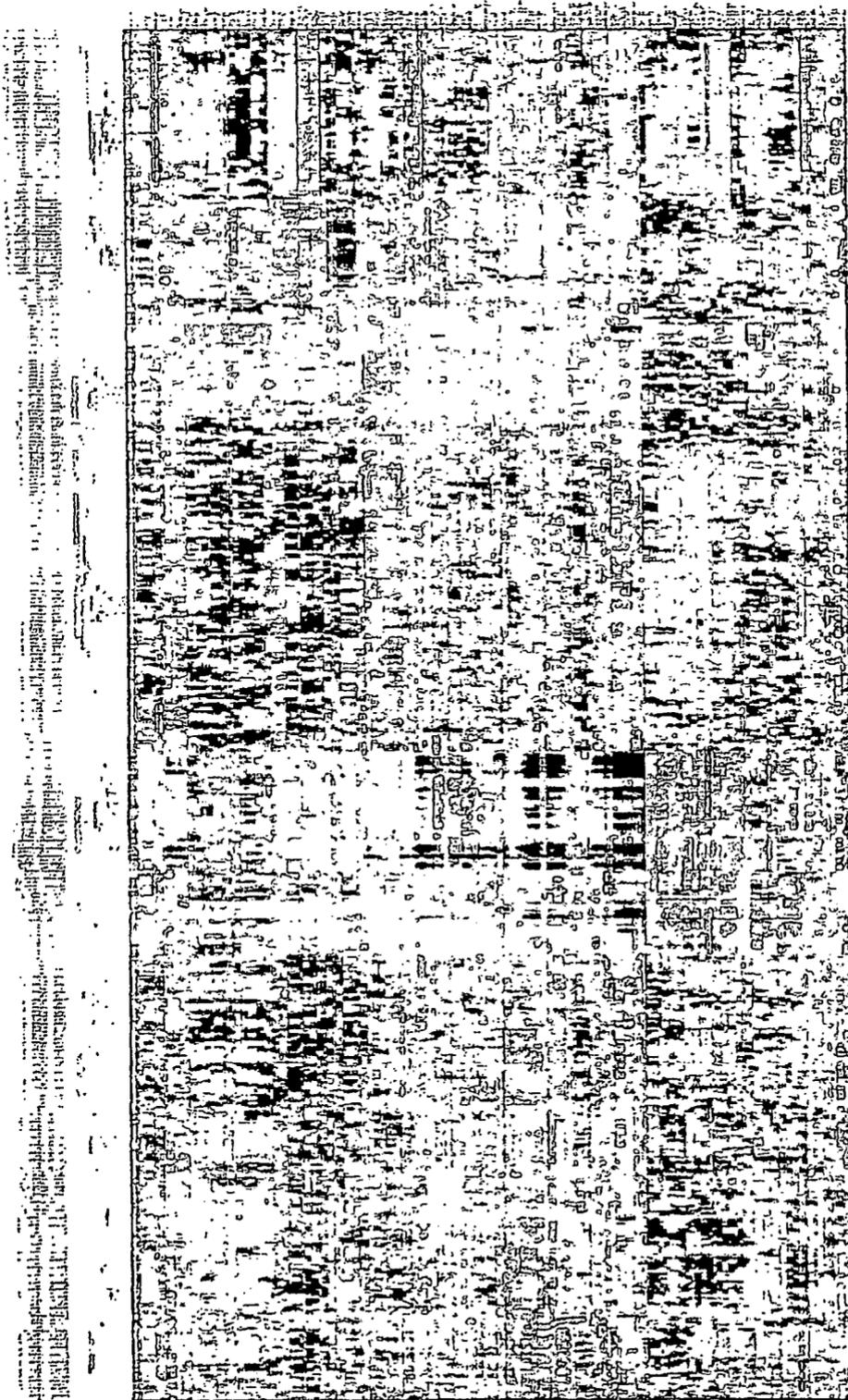


FIG. 2

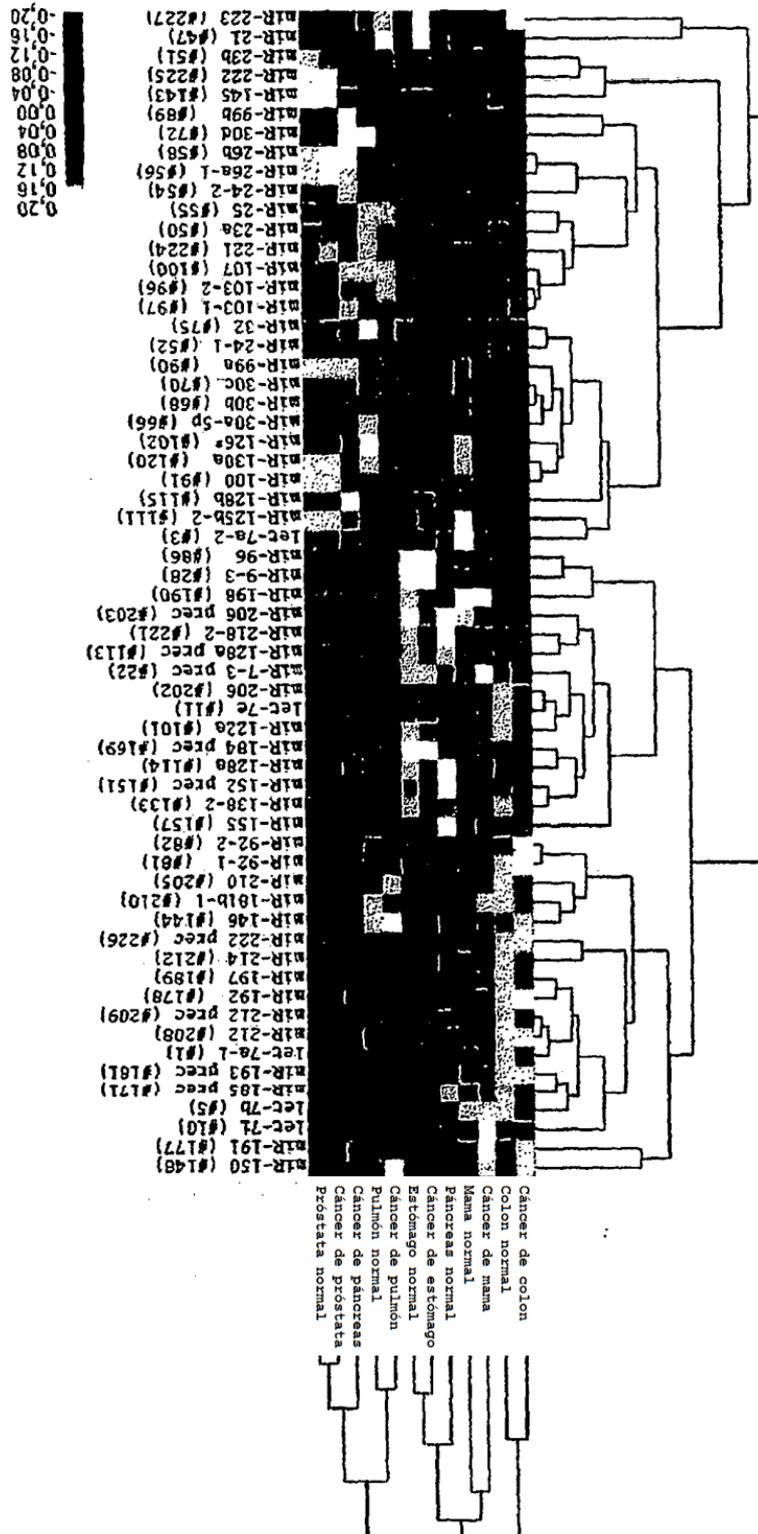


FIG. 3

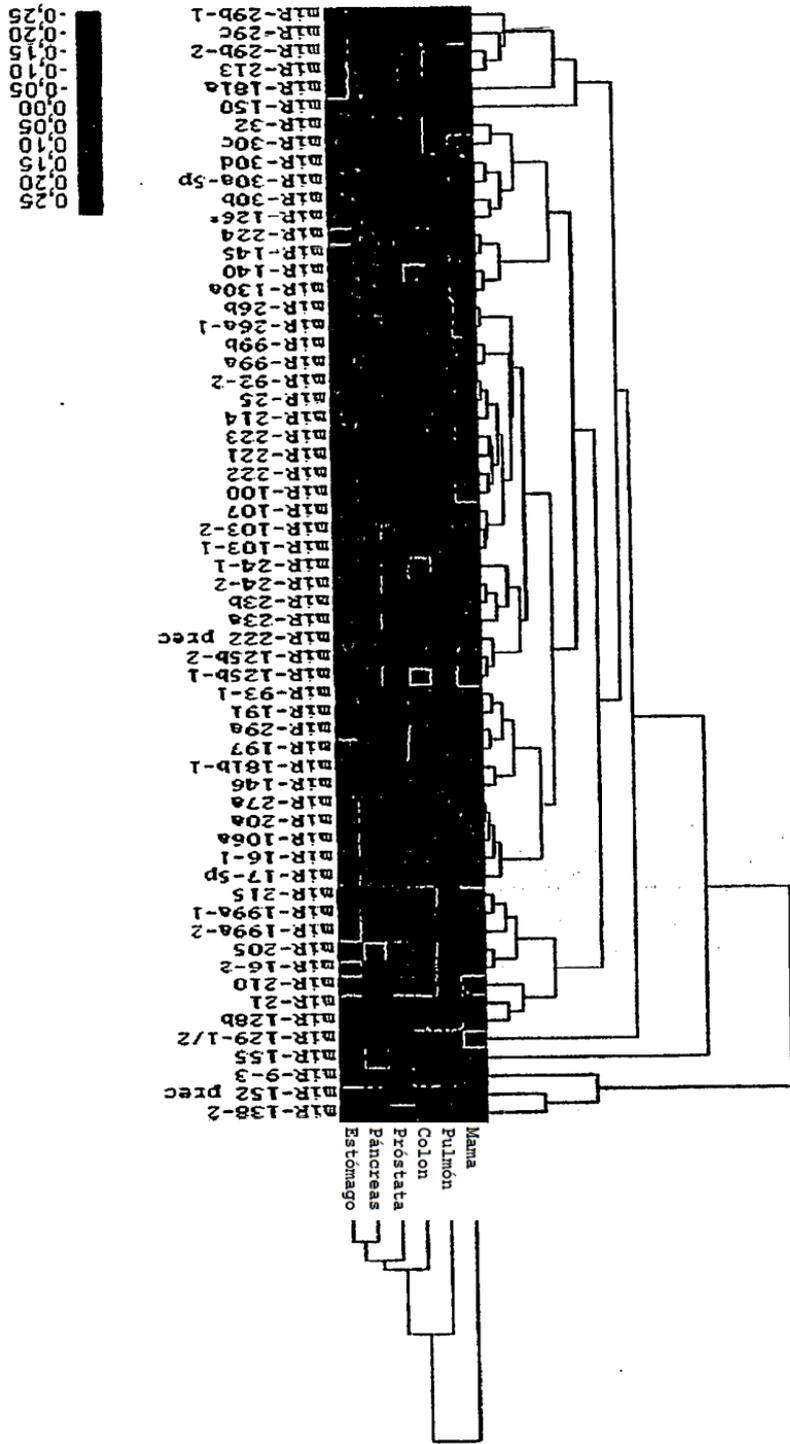


FIG. 4

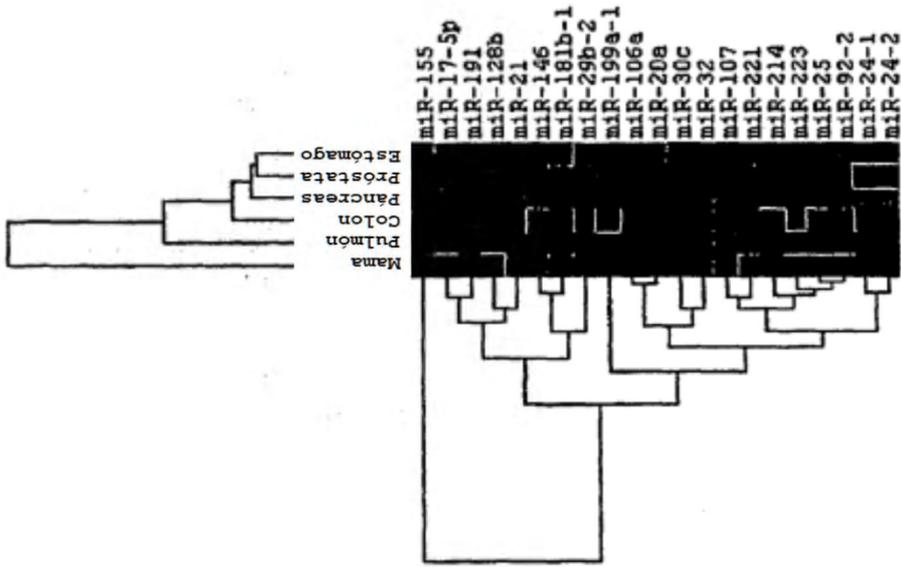


FIG. 5

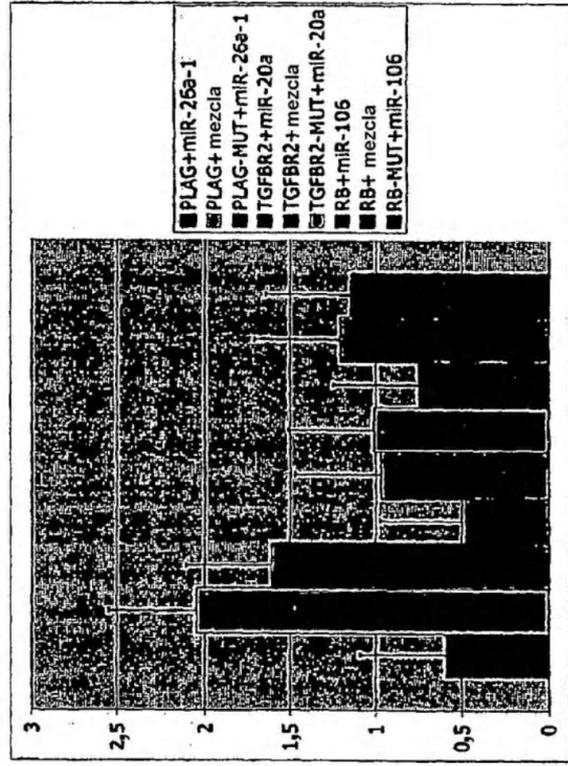
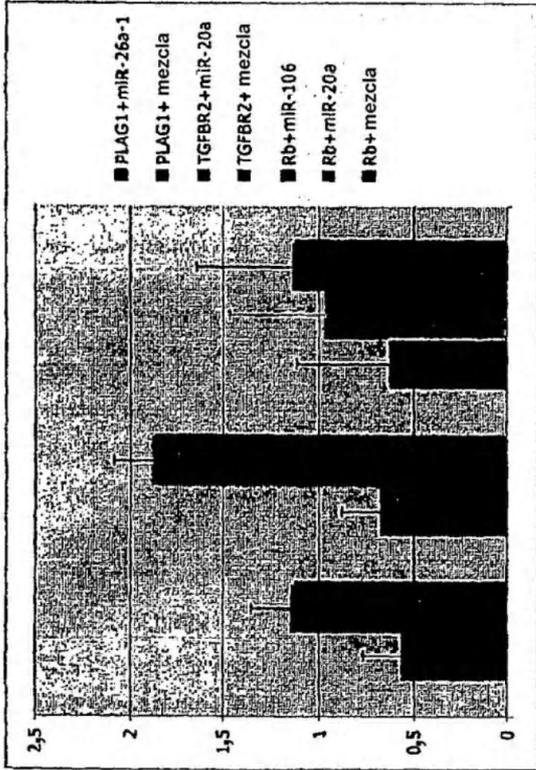


FIG. 6A



FIG. 6B

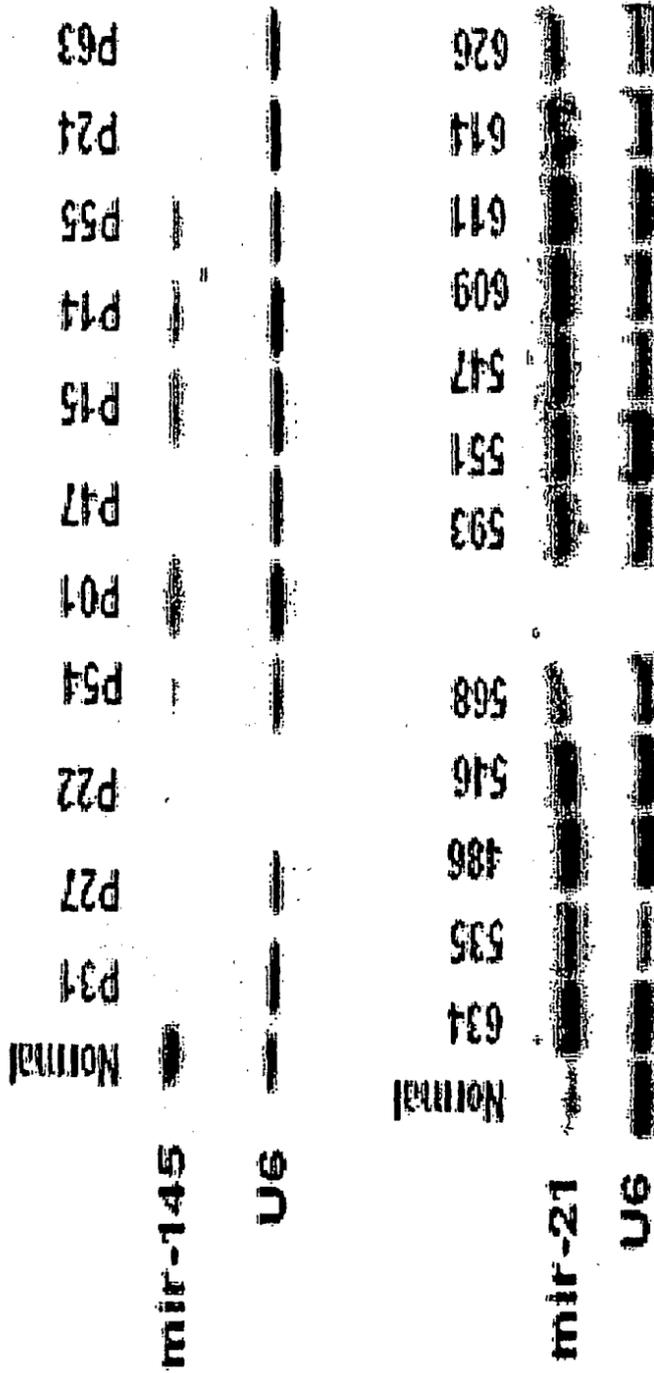


FIG. 7

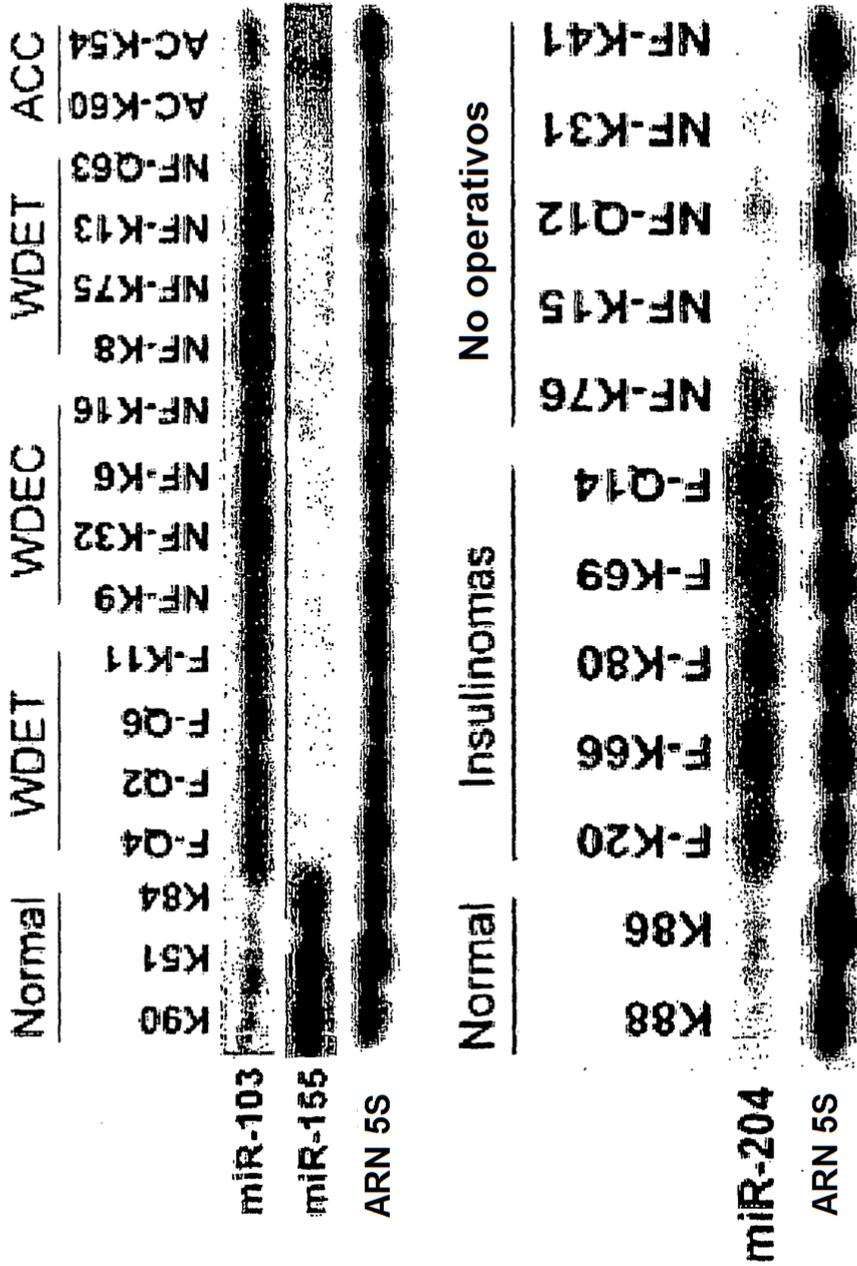


FIG. 8