

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 536 437**

51 Int. Cl.:

C12Q 1/68 (2006.01)

G01N 33/574 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.01.2007 E 12154354 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.03.2015 EP 2468899**

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

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 2 536 437 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 estómago

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, 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, 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, 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 cáncer puede tratarse restaurando el nivel de expresión del gen de miR al normal.

Petrocca F *et al.* (*Proceedings of the American Association for Cancer Research* 47 1338 (2006)) desvelan los resultados de un estudio que investigaba 245 miARN en 20 casos de mucosa de cáncer gástrico y mucosa gástrica normal correspondiente. Petrocca F *et al.* identificaron 7 miARN expresados diferencialmente, 5 de los cuales se sobreexpresaban en muestras de cáncer gástrico (miR-223, miR-25, miR-107, miR-24-2 y miR-181b) y 2 se infraexpresaban en muestras de cáncer gástrico (miR-218-2 y miR-130b).

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 pancreático y composiciones para el

diagnóstico y tratamiento del cáncer pancreático.

Compendio de la invención

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

10 En consecuencia, la invención abarca métodos para diagnosticar si un sujeto tiene cáncer de estómago. En consecuencia con los métodos de la invención, los niveles de un grupo de productos génicos de miR que consisten en miR-223, miR-21, miR-103-2, miR-136, miR-125b-2, miR-103-1, miR-222, miR-212 prec, miR-125b-1, miR-100, miR-92-1, miR-96, miR-192, miR-23a, miR-215, miR-7-2, miR-138-2, miR-99b, miR-33b, miR-218-2, miR-92-2, miR-25, miR-191, miR-221, miR-214, miR-107, miR-24-1 y miR-24-2 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 productos génicos de miR correspondientes en una muestra de control, es indicativa de que el sujeto tiene cáncer de estómago.

15 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, miR-20a, miR-107, miR-32, miR-92-2, miR-214, miR-30c, miR-25, miR-221, miR-106a y combinaciones de los mismos.

25 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, miR-210, miR-122a, miR-16-2 y combinaciones de los mismos.

40 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.

45 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, miR-195, miR-155 y combinaciones de los mismos.

50 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 mismos.

55 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.

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.

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.

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.

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.

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

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.

10 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.

15 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

25 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.

35 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.

40 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.

45 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 numerados 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.

50 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.

60 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
10 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).

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 β actina como un control para normalización. N1, muestra normal; T1 y T2,
15 muestra tumoral.

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.
25

Descripción detallada de la invención

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

Como se usa en la presente memoria de forma intercambiable un "producto génico de miR", "microARN", "miR" o "miARN" se refiere al transcrito de ARN no procesado (por ejemplo, precursor) o procesado (por ejemplo, maduro) de un gen de miR. Ya que los productos génicos de miR no se traducen a proteína, la expresión "productos génicos de miR" no incluye proteínas. El transcrito génico de miR no procesado también se denomina un "precursor de miR" o "miR prec" y normalmente comprende un transcrito de ARN de aproximadamente 70-100 nucleótidos de longitud. El precursor de miR puede procesarse por digestión con una RNAsa (por ejemplo, Dicer, Argonaut o RNAsa III (por ejemplo RNAsa III de *E. coli*)) en una molécula de ARN de 19-25 nucleótidos activa. Esta molécula de ARN de 19-25 nucleótidos activa también se denomina el transcrito génico de miR "procesado" o miARN "maduro".
40

La molécula de ARN de 19-25 nucleótidos activa puede obtenerse del precursor de miR mediante vías de procesamiento naturales (por ejemplo, usando células intactas o lisados celulares) o mediante vías de procesamiento sintéticas (por ejemplo, usando enzimas de procesamiento aisladas, tales como Dicer, Argonaut o RNAsa III aislada). Se entiende que la molécula de ARN de 19-25 nucleótidos activa también puede producirse directamente por síntesis biológica o química, sin haberse procesado a partir del precursor de miR. Cuando se hace referencia a un microARN en la presente memoria por nombre, el nombre corresponde a las formas tanto precursoras como maduras, a no ser que se indique de otro modo.
45

50 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 Nº
/lef-7a-1	CACUGGGG <u>UAGAGGUAGUAGGUUGUAUAAGUUUAAGUUUAGGGUCAC</u> ACCCACCACUGGGGAGUAACUAUAACAACUACUGUCUUUCCU AACGUUG	1
/lef-7a-2	AGGUUGAGGUAGUAGGUUGUAUA <u>GUUAGAAUUAUCAUCAAG</u> GGAGAUAA <u>CUGUACAGCCUCCUAGCUUUUCCU</u>	2
/lef-7a-3	GGCUGAGGUAGUAAGGUUGUAAGUUUGGGGCUCUGCCCUCCU AUGGGAUAA <u>CUUAACAACUACUGUCUUUCCU</u>	3
/lef-7a-4	GUGACUGCAUGCUC <u>CCAGGUUGAGGUAGUAGGUUGUAUAAGUU</u> UAGAAUUAACAAGGGAGUAACUGUACA <u>GCCUCCUAGCUUU</u> CCUUGGUCUUGCACUAAA <u>CAAC</u>	4
/lef-7b	GGCGGGG <u>UAGAGGUAGUAGGUUGUGUGUUUCAGGGCAGUGA</u> UGUUGCCCCUCGGAA <u>GAUAACUAUACAACCUACUGCCUUC</u> UG	5
/lef-7c	GCAUCCGGG <u>UUGAGGUAGUAGGUUGUAUGGUUUAAGUUACA</u> CCUUGGAGUUAACUGUACAACCUUCUAGCUUUCUUGGAGC	6
/lef-7d	CCUAGGAGAGGUAGUAGGUUGCAUAGUUUUAGGGCAGGGAU UUUGCCCAAGGAGGUAACUUAACGACCUGCCUCCUUCUU AGG	7
/lef-7d-v1	CUAGGAAGAGGUAGUAGUUUGCAUAGUUUUAGGGCAAAGAU UUUGCCCAAGUAGUUAAGCUUAACGACCUGCAGCCUUUUUGU AG	8
/lef-7d-v2	CUGGCUGAGGUAGUAGUUUGCUGUUGGUUCGGGUUGUGACA UUGCCCGCUGUGGAGUAACUGCGCAAGCUACUGCCUUGCUA G	9
/lef-7e	CCCCGGCUGAGGUAGGAGGUUGUAUAGUUAGGAGGACACCC AAGGAGAUACUAUACGGCCUCCUAGCUUUC <u>CC</u> CAGG	10

<i>let-7f-1</i>	UCAGAGUGAGGUA <u>GAU</u> GAU <u>GU</u> AU <u>AGU</u> U <u>GU</u> GU <u>GGG</u> GUAGUGAU UUU <u>ACCC</u> UUGUCAGGAGUAACU <u>AUA</u> CA <u>AUC</u> UAU <u>UGCC</u> U <u>UCC</u> CUGA	11
<i>let-7f-2-1</i>	CUGUGGGAUGAGGUA <u>GAU</u> GU <u>AGU</u> AU <u>AGU</u> U <u>GU</u> GGG <u>GU</u> AGUG AUUU <u>ACCC</u> UUGUCAGGAGUAACU <u>AUA</u> CA <u>AUC</u> UAU <u>UGCC</u> U <u>U</u> CC <u>CU</u> GA	12
<i>let-7f-2-2</i>	CUGUGGGAUGAGGUA <u>GAU</u> GU <u>AGU</u> AU <u>AGU</u> U <u>GU</u> AGG <u>GU</u> CAUA CC <u>CA</u> U <u>CU</u> U <u>GG</u> GAUAACU <u>AUA</u> CA <u>GUC</u> UA <u>CUC</u> U <u>U</u> U <u>U</u> CC <u>CC</u> AC GG	13
<i>let-7g</i>	UU <u>GCC</u> U <u>GAU</u> U <u>CC</u> AG <u>GC</u> U <u>GAG</u> GGUA <u>GU</u> A <u>GU</u> U <u>GU</u> ACAGU <u>U</u> U <u>GAG</u> GGU <u>CA</u> U <u>GUA</u> U <u>CC</u> AC <u>CC</u> GGU <u>AC</u> AGGAGUAACU <u>GU</u> ACAG <u>GC</u> ACU <u>GCC</u> U <u>UG</u> CCAGGAA <u>CAG</u> CGGC	14
<i>let-7i</i>	CUG <u>CC</u> U <u>GAG</u> GU <u>AGU</u> U <u>GU</u> GU <u>GG</u> U <u>UG</u> GU <u>GG</u> U <u>UG</u> GACA U <u>UG</u> CC <u>CG</u> U <u>UG</u> GGAGUAACU <u>G</u> CGGCAAG <u>CU</u> ACU <u>G</u> CCU <u>UG</u> CUA G	15
<i>miR-1b-1-1</i>	ACCU <u>AC</u> U <u>CAG</u> AGUA <u>CAU</u> CU <u>U</u> U <u>U</u> U <u>U</u> AGU <u>AC</u> CC <u>CAU</u> AGAA <u>CA</u> U <u>ACA</u> U <u>GCU</u> A <u>UG</u> GA <u>U</u> GU <u>AA</u> GA <u>AGU</u> A <u>U</u> GU <u>AU</u> U <u>U</u> U <u>U</u> GG <u>U</u> AG GC	16
<i>miR-1b-1-2</i>	CAGCU <u>ACA</u> CU <u>U</u> AGU <u>AA</u> U <u>AC</u> CU <u>AC</u> U <u>CAG</u> AGUA <u>CAU</u> ACU <u>UCU</u> U <u>UA</u> GU <u>AC</u> CC <u>CAU</u> AGAA <u>CAU</u> CA <u>U</u> GC <u>UA</u> U <u>GG</u> AA <u>U</u> GU <u>AA</u> GA AGUA <u>U</u> GU <u>AU</u> U <u>U</u> U <u>U</u> GGU <u>AGG</u> CA <u>UA</u>	17
<i>miR-1b-2</i>	G <u>CC</u> U <u>GU</u> GGGAA <u>ACA</u> U <u>AC</u> U <u>U</u> U <u>U</u> U <u>U</u> U <u>U</u> U <u>U</u> U <u>U</u> U <u>U</u> U <u>U</u> GG <u>ACC</u> U <u>GU</u> CA <u>AG</u> CU <u>AUG</u> GA <u>U</u> GU <u>AA</u> GA <u>AGU</u> A <u>U</u> GU <u>AU</u> CU <u>CAG</u> GC <u>CC</u> GG G	18
<i>miR-1b</i>	U <u>GG</u> GAA <u>ACA</u> U <u>AC</u> U <u>U</u> U <u>U</u> U <u>U</u> U <u>U</u> U <u>U</u> U <u>U</u> U <u>U</u> U <u>U</u> U <u>U</u> U <u>U</u> GG <u>ACC</u> U <u>GU</u> CA <u>AG</u> CU <u>AUG</u> GA <u>U</u> GU <u>AA</u> GA <u>AGU</u> A <u>U</u> GU <u>AU</u> CU <u>CA</u>	19

<i>miR-1d</i>	ACCUACUCAGAGUACAUAUCUUUUUAUGUACCCCAUAUGAACA UACA AUGCUAUGGA AUGUA AAGAAGUAUGUAUUUUUGGUAG GC	20
<i>miR-7-1a</i>	UGGAUGUUGGCCUA GUUCUGUGUGGAAGACUAGUGAUUUUGU UGUUUUUAGAUAAACUAAUUGGACAAACA AAUCACAGUCUGCCA UAUGGCACAGGCCAUGCCUCUACA	21
<i>miR-7-1b</i>	UUGGAUGUUGGCCUAGUUCUGUGUGGAAGACUAGUGAUUUUG UUUUUUUAGAUAAACUAAUUGGACAAACA AAUCACAGUCUGGCC AUAUGGCACAGGCCAUGCCUCUACAG	22
<i>miR-7-2</i>	CUGGAUACAGAGUGGACCGGCGGCCCAUCUGGAAGACUAG UGAUUUUGUUUGUUCUUAUCUGCGCUCACAACA AAUCCCGAG UCUACCUAAUGGUGCCAGCCAUCCGA	23
<i>miR-7-3</i>	AGAUAGAGUGGCUUGGUCUAGUGGCUUGUGGAAAGACUAGU GAUUUUGUUUCUGAUGUACUACGACAACAAGUCACAGCCG GCCUCAUAGCCAGACUCCCUCCGAC	24
<i>miR-9-1</i>	CGGGUUGGUUGUUUCUUUGGUUUAUCUAGCUGUAUGAGUGG UGUGGAGUCUUCAUAAAGCUA GAUAACCGAAAAGUAAAAUAA CCCCA	25
<i>miR-9-2</i>	GGAGCGAGUUGUUUCUUUGGUUUAUCUAGCUGUAUGAGUGU AUUGGUCUUCAUAAAGCUAGUAACCGAAAAGUAAAAACUCCU UCA	26
<i>miR-9-3</i>	GGAGGCCCGUUUCUUCUUUGGUUAUCUAGCUGUAUGAGUGC CACAGAGCCGUCAUAAAGCUAGUAACCGAAAAGUAGAAUGA UUCUCA	27
<i>miR-10a</i>	GAUCUGUCUGUCUUCUGUAUAUACCCUUGAGUCCGAAUUUG UGUAAAGGAAUUUGUGGUCACA AAUUCGUUUCUAGGGGAAUA UGUAGUUGACAUAACAACUCCGCUCU	28

miR-10b	CCAGAGGUUGUAACGUUGUCUAUAUAJACCCUUGUAGAACC GAUUUGUGGUAUCCCGUAUAGUCACACAGAUUCGAUUCUAGGGG AAUAUAGGUCGAUGCAAAAACUUA GCCGAAUGUGUUAUAAAAAAUAAAAACCUUGGAGUAAAG UAGCAGCACAAUAGGUUUUGGUAUUUGAAAAAGGUGCAGGC CAUAUUUGUCGCCUCAAUUAC CCUUGGAGUAAGUAGCAGCACAAUAGGUUUUGGUAUUUG	29
miR-15a-2	AAUAUAGGUCGAUGCAAAAACUUA GCCGAAUGUGUUAUAAAAAAUAAAAACCUUGGAGUAAAG UAGCAGCACAAUAGGUUUUGGUAUUUGAAAAAGGUGCAGGC CAUAUUUGUCGCCUCAAUUAC	30
miR-15a	CCUUGGAGUAAGUAGCAGCACAAUAGGUUUUGGUAUUUG	31
miR-15b-1	AAAGGUCAGGCCAUUUUGUCGCCUCAAUUACAAAG CUGUAGCAGCACAUCAUGGUUUACAUGCUACAGUCAAGAUGC GAUCAUUUUUGUCUCUAG	32
miR-15b-2	UUAGGCCUUAAAGUACUGUAGCAGCACAUCAUGGUUUACAU GCUACAGUCAAGAUGCGAAUCAUUUUUGUCUCUAGAAGAAU UUAGGAAAUCAU	33
miR-16-1	GUCAGCAGUCCUAGCAGCAGCAGUAAAUAUUUGGCUUAGAU UCUAAAUAUCUCCAGUAUUAACUGUCUCUGAAAGUAAGG UUUGAC	34
miR-16-2	GUUCCACUCUAGCAGCAGUAAAUAUUUGGCUUAGUAAAUAU AUUUAAACACCAAUAUUACUGUCUCCUUAUGUGGAC GCAGUCCUAGCAGCAGUAAAUAUUUGGCUUAGAUUUA	35
miR-16-13	AAUUUCUCCAGUAUUACUGUCUCCUUAAGUAAGGU GUCAGAAUAUGUCAAGUGCUUACAUGCAGGUAGUGAUU GUGCAUCUACUGCAGUAGGCAUUGUAGCAUUAUGGUGAC UGUUCUAAAGGUCUACUAGUGCAGUAUGAAUGAUUAGC AUCUACUGCCCUAAGUGUCUCCUUCUGGCA	36
miR-17	GUGCAUCUACUGCAGUAGGCAUUGUAGCAUUAUGGUGAC UGUUCUAAAGGUCUACUAGUGCAGUAUGAAUGAUUAGC AUCUACUGCCCUAAGUGUCUCCUUCUGGCA	37
miR-18	UUUUUUGUUCUAAAGGUGCAUCUAGUGCAGUAUGAAUGAU UAGCAUCUACUGCCCUAAGUGUCUCCUUCUGGCAUAGAA GCAGUCCUCUUAUUAUUUGCAUAGUUGCAGUACAAAGAA UGUAGUUGUGCAAUUAUGCAAACUGAUUGGUGCCUUC	38
miR-18-13	UUUUUUGUUCUAAAGGUGCAUCUAGUGCAGUAUGAAUGAU	39
miR-19a	UAGCAUCUACUGCCCUAAGUGUCUCCUUCUGGCAUAGAA GCAGUCCUCUUAUUAUUUGCAUAGUUGCAGUACAAAGAA UGUAGUUGUGCAAUUAUGCAAACUGAUUGGUGCCUUC	40

miR-19a-13	CAGUCCUCUUUAGUUUUGCAUAGUUGCAUCUACAAGAAAGAAU GUAGUUUGUGCAAAUCUAUUGCAAAAACUGAUGGUGGCCUG CACUGUUUCUAUGGUUAGUUUUGCAGGUUUGCAUCCAGCUGUG UGAUUUUCUGCUGUGCAAAUCCAUUGCAAACUGACUGUGGUA GUG	41
miR-19b-1	ACAUUGCUACUUACA AUUAGUUUUGCAGGUUUGCAUUUCAGC GUAAUUAUGUAUUGUGGCUGUGCAA AUCCAUUGCAAACUGA UUUGUAUAAUGU	42
miR-19b-2	UUUAUUGGUUAGUUUUGCAGGUUUGCAUCCAGCUGUGUAUA UUUCUGCUGUGCAAAUCCAUUGCAAAAACUGACUGUGGUAG UUACAAUUAGUUUUGCAGGUUUGCAUUUCAGCGUAUAUAUGU AUAUGUGGCUGUGCAAAUCCAUUGCAAAAACUGAUUGUAU GUAGCACUAAAAGUGCUUAUAGUGCAGGUAGUGUUUAGUUUAUC UACUGCAUUUAUGAGCACUUAAAAGUACUGC UGUCGGUUAACUUUAUCAGACUGAUGUUUGACUGUUGAAUCUCA UGGCAACACCCAGUCGAGUGGGCUGUCUGACA ACCUUGUCGGUAGCUUAUCAGACUGAUGUUGACUGUUGAAU CUCAUGGCAACACCCAGUCGAGUGGGCUGUCUGACAUUUUUG GGCUGAGCCCGCAGUAUUUCUUCAGUGGCAAGCUUUUAUGUCCU GACCCAGCUAAAAGCUGGCCAGUUUGAAAGAACUGUUGCCCUUGC C	43
miR-19b-13	GGCCGGCUGGGGUUCCUGGGGAUGGGAUUUGCUUCCUGUCAC AAAUACAUAUUGCCAGGGAUUUCCAAACCGACC CUCAGGUUCUCUGGCUCUUGGGUUCUUGGCAUCCUGGCAUUG UGACUUUAGAUUA AAUACAUAUUGCCAGGGAUUAACCGCAA CCACGACCUUGGC CCACGGCCGGCUGGGGUUCCUGGGGAUGGGAUUUGCUUCCUG UCACAAAUACAUAUUGCCAGGGAUUUCCAAACCGACCCUGA	44
miR-19b-X		45
miR-20 (miR-20a)		46
miR-21		47
miR-21-17		48
miR-22		49
miR-23a		50
miR-23b		51
miR-23-19		52

miR-24-1	CUCCGGUGCCUACUGAGCUGAUUACAGUUUCUCAUUUUACACA	53
miR-24-2	CUGGCUAGUUCAGCAGGAACAGGAG	54
miR-24-19	CUCUGCCUCCCGUGCCUACUGAGCUGAAACACACAGUUGGUUUG UGUACACUGGCCUCAGUUCAGCAGGAACAGGG	55
miR-24-9	CCCUGGCCUCUGCCUCCCGUGCCUACUGAGCUGAAACACACAGU UGGUUUGUUAACACUGGCCUAGUUCAGCAGGAACAGGGG CCCUCGGUGCCUACUGAGCUGAUUACAGUUUCUCAUUUUACA CACUGGCCUAGUUCAGCAGGAACAGCAUC	56
miR-25	GGCCAGUUGUAGAGGGCGGAGACUUGGGCAAUUGCUGGACGC UGCCUUGGGCAUUGCACUUGUCUGGUCUGGUCUGACAGUCCGGCC AGCCCGUGGCCUCGUUCAAUAUCCAGGAUAGGCCUGUGCAG GUCCCAAUGGCCUAUCUUGGUUACUUGCACCGGGGACGGGGGC CU	57
miR-26a-1	GUGGCCUUGUUCAGUAUCCAGGAUAGGCCUGGCCAGGUCCC AAUGGGCCUAUUCUUGGUUACUUGCACGGGGACGC	58
miR-26a-2	GGCUGUGGCCUGAUUCAAAGUAUCCAGGAUAGGCCUGUUUCA UCUGAGAGGCCUAUUCUUGAUUAUUGUUCUGGAGGCAGCU CCGGACCCAGUUAAGUAUUCAGGAUAGGUUGUGUGCUGU CCAGCCUUGUCCAUUACUUGGCCUCCGGGACCCGG	59
miR-26b	CUGAGGAGCAGGGCUUAGCUGCUUGUGAGCAGGUCCACACC AAGUCGUGUUCACAGUGGCCUAAGUUCGCCCCCCAG AGGUGCAGAGCUUAGCUGAUUGGUGAACAGUGAUUGGUUUC GCUUUGUUCACAGUGGCCUAAGUUCUGCACCU	60
miR-27a	ACCUCUUAACAAGGUGCAGAGCUUAGCUGAUUGGUGAACAG UGAUUGGUUCCGCUUUGUUCACAGUGGCCUAAGUUCUGCAC UGAAGAGAAGGUG	61
miR-27b-1	CCUGAGGAGCAGGGCUUAGCUGCUUGUGAGCAGGGUCCACAC CAAGUCGUGUUCACAGUGGCCUAAGUUCGCCCCCCAGG	62
miR-27b-2		63
miR-27-19		64
		65

<i>miR-28</i>	GGUCCUUGCCCCUCAAGGAGCUCACAGUCUAUU <u>GAGUU</u> ACCUU UCUGACUUUCCACUAAGAUUGAGCUCUCCUGGAGGGCAGGCA CU	66
<i>miR-29a-2</i>	CCUUCUGUGACCCCCUAGAGGAGACUGAUUUUUUGGUGU UCAGAGUCAAUAAUUUUU <u>CUAGCACCAUCUGAAAUCGGUUA</u> UA <u>AUGAUUGGGGAAGACCA</u> CCAU <u>G</u> AUGACUGAUUUUUUGGUGUU <u>CAGAGUCA</u> AUA <u>AAUUUU</u> CU	67
<i>miR-29a</i>	AGCACCAUCUGAAA <u>UCGGUUAU</u>	68
<i>miR-29b-1</i>	CUUCAGGAAGCUGGUUU <u>CAUAUUGGUGGUUU</u> AGAUUUAAA <u>UAG</u> UGAUUGUCUAGCACCAUUU <u>GAAUCAGUGUU</u> CUUGGGG	69
<i>miR-29b-2</i>	CUUCUGGAAGCUGGUUU <u>CAUAUGGUGGUUU</u> AGAUUUUCCAU CUUUGUAUCUAGCACCAUUU <u>GAAUCAGUGUU</u> UUA <u>GGAG</u> ACCACUGGCCCAUCUCUU <u>ACACAGGCU</u> GACCGAUUU <u>UCUCCUG</u> GUGUUCAGAGUCUGUUUU <u>UGUCUAGCACCAUU</u> UGAA <u>AUCGGU</u> UAUGAU <u>GUAGGGGGAAAAGCAGCAGC</u>	70
<i>miR-29c</i>	GUGUUCAGAGUCUGUUUU <u>UGUCUAGCACCAUU</u> UGAA <u>AUCGGU</u> UAUGAU <u>GUAGGGGGAAAAGCAGCAGC</u>	71
<i>miR-30a</i>	GCGACUGUAAACA <u>UCCUCGACUGGAA</u> GCUGGAA <u>GCCACAGA</u> UGGGCUUUCAGUCGGAU <u>GUUUGCAGCUGC</u>	72
<i>miR-30b-1</i>	AUGUAAACA <u>UCCUACACUCAGCUGUA</u> AAUACAUGGA <u>UUGGCUG</u> GGAGGUGGAUGUUU <u>UACGU</u>	73
<i>miR-30b-2</i>	ACCAAGUUUCA <u>GUCAUGUA</u> AAACA <u>UCCUACACUCAGCUGUA</u> A UACAUGGAUUGGCUGGGGAGGUGGA <u>UGUUUACUUCAGCUGACU</u> UGGA	74
<i>miR-30c</i>	AGAUACUGUAACA <u>UCCUACACUCAGCUGGAA</u> AGUAAG AAAGCUGGGAGAAGGCUGUUU <u>UACUUUU</u> CU	75
<i>miR-30d</i>	GUUGUU <u>GUAACAUCUCCCGACUGGAA</u> GCUGUAAGACACAGCU AAGCUUUCAGUCAGAU <u>GUUUGCUCUAC</u>	76
<i>miR-30e</i>	CU <u>GUAACAUCUCCUAGCUGGAA</u> GCUGUAAGGUGU <u>UCAGAGGA</u> GCUUUCAGUCGGAU <u>GUUUA</u> CAG	77

miR-31	GGAGAGGAGGCAAGAUCCUGGCAUAGCUGUUGAACUGGGGAAC CUGCUAUGCCACAUAUUUGCCAUUUUCC	78
miR-32	GGAGAUUUUGCACAUAACUAAGUUUGCAUGUUGUCACGGCCUC	79
miR-33b	A AUGCAAUUUAGUGUGUGAUUUUUC GGGGCCGAGAGAGCGCGGCGCCCGCGUGCAUUGCUGUU GCAUUGCACGUGUGAGAGCGGGGUGCAGUGCCUCGGCAGUGC AGCCCGGAGCCGGCCCGCCACCCAC	80
miR-33b-2	ACCAAGUUUCAGUUCAGUUAACAUCUACACUCAGCUGUAA UACAUGGAUUGGCUGGGAGGUAUGUUAUCUACGUCGACU UGGA	81
miR-33	CUGUGGCAUUGUAGUUGCAUUGCAUUGUUCUGGUGGUACCC	82
miR-34-a	AUGCAAUGUUUCCACAGUGCAUCACAG GGCCAGCUGUGAGUGUUUCUUUGGCAGUGUCUUAAGCUGGUUG UUGUAGCAUAAGUAAGGAAGCAUACAGCAAGUAUACUGCCC UAGAAUGUCUGCACGUUGUGGGGCC	83
miR-34-b	GUGCUCGGUUUGUAGGCAGUGUCAUUAGCUGAUUUGUACUGUG GUGGUUACAUAUCACUAACUCCACUGCCAUCAAACAAGGCAC	84
miR-34-c	AGUCUAGUUAACUAGGCAGUGUAGUUAAGCUGAUUGCUAAUAGU ACCAUUCACUAAACCACCGCCAGGUAAAAGAUU	85
miR-91-13	UCAGAAUAUUGUCAAAGUUCUACAGUGCAGGUAGUGAUUG	86
miR-92-1	UGCAUCUACUGCAGUGAAGGCACUUGUAGCAUUAUGGUGA CUUUCACACAGGUUGGAUCGGUUGCAUUGCUGUGUUUCUG UAUGGUUUUGCACUUGUCCCGCCUGUAGUUUGG	87
miR-92-2	UCAUCCUGGGUGGGGAUUUGUUGCAUUAUUUGUUCUUA UAAAGUUAUUGCACUUGUCCCGCCUGGGAAGA	88
miR-93-1 (miR-93-2)	CUGGGGCUCCAAAUGUCUGUUCGUGCAGGUAGUGUGAUUAC CCAAACCUACUGCUGAGCUAGCACUUCGCCAGCCCGG	89
miR-95-4	AACACAGUGGCACUCAAAUAAUUGUCUGUUGAAUUUGAAAUGC GUUACAUAACCGGUUUUAUUUGAGCACCCACUCUGUG	90

<i>miR-96-7</i>	UGGCCGAUUUUUGGCACUAGCACAUUUUUUGCUUGUCUCUCC	91
<i>miR-97-6 (miR-30*)</i>	GCUCUGAGCAAUCAUUGUGCAGUGCCAAUAUUGGGAAA GUGAGCGACUGUAAAACAUCUCCGACUGGAAGCUGUGAAGCCA	92
<i>miR-98</i>	CAGUUGGCUUUCAGUCGGAGUUUGCAGCUGCCUACU GUGAGGUAGUAAGUUGUAUUGUUGGGGUAGGGGAUAUJAG	93
<i>miR-99b</i>	GCCCCAAUJAGAAGAUAACUAUACAACUUAACUUIUCC GGCACCCACCCGUAGAACCGACCUUGCGGGCCUUCGCCGCAC	94
<i>miR-99a</i>	ACAAGCUCGUCUGUGGGUCCGUGUC CCCAUUUGCAUAAACCCGUAGAUCCCGAUCUUGUGGUGAAGUG	95
<i>miR-100-1/2</i>	GACCCGACAAAGCUCGCUUCUUAUGGGUCUGUCAGUGUG AAGAGAGAAGAUUUGAGGCCUUGUCCACAACCCCGUAGAU	96
<i>miR-100-11</i>	CCGAACUUGUGUAUUAGUCCGCACAAGCUUGUAUCUUAUAGG UAUGUGUCUGUJAGGCAAUUCAC	97
<i>miR-101-1/2</i>	CCUGUUGCCACAACCCGUAGAUCCCGAACUUGUGUAUUAUAGU CCGCACAAAGCUUGUAUCUUAAGUAUGUUGUCUGUUAAGG AGGCUGCCUUGGCUCAGUUAUCACAGUGCUGAUGCUGUCUUAU	98
<i>miR-101</i>	UCUAAAAGGUACAGUACUGUGUAACUGAAGGAUGGCAGCCAU CUUACCUUCCAUACAGAGGAGCCUCAC UCAGUUAUCACAGUGCUGAUGCUGUCCAUCUUAAGGUACAG	99
<i>miR-101-1</i>	UACUGUGUAACUGA UGCCUUGGCUCAGUUAUCAAGUGCUGAUGCUGUCUAUUCUA	100
<i>miR-101-2</i>	AAGGUACAGUACUGUGUAACUGAAGGUGGCA ACUGUCCUUUUUCCGGUUAUCAUGGUACCGAUGCUGUAUAUCU	101
<i>miR-101-9</i>	GAAAGGUACAGUACUGUGUAACUGAAGAUUGGUGU UGUCCUUUUUCCGGUUAUCAUGGUACCGAUGCUGUAUAUCUGA	102
<i>miR-102-1</i>	AAGGUACAGUACUGUGUAACUGAAGAUUGGUG CUUCUGGAAGCUGGUUUCACAUGGUGGCUAAGAUUUUUUCCAU CUUUGUAUCUAGGCACCAUUUUGAAAUACAGUGUUUUAGGAG	103

miR-102-7.1 (miR- 102-7.2)	CUUCAGGAAGCUGGUUUCAUUAGGUGGUUUAGAUUUAAAUAAG UGAUUGUCUAGCACCAUUUGAAUUCAGUGUUUCUUGGGGG	104
miR-103-2	UUUGUCUUUCAGCUUCUUACAGUGCUGGCCUUUGUAGCAUUCA GGUC AAGC AACAUUGUACAGGGCUAUGAAAGAAACCA	105
miR-103-1	UACUGCCCUCCGUUCUUUACAGUGCUGCCUUGUUGCAUAUG GAUCAAGCAGCAUUGUACAGGGCUAUGAAGGCAUUG	106
miR-104-17	AAUUGUCAGACAGCCCAUCGACUGGUUUUGCCAUGAGAUUCA ACAGUCAACAUCAGUCUGAUAGCUACCCGACAAGG	107
miR-105-1	UGUGCAUGGUGGUCAA AUGCUACAGACUCCUGUGGUGGCCUGCU CAUGCACCA CGGAUGUUUGAGCAUGUGCUACGGUGUCUA	108
miR-105-2	UGUGCAUCGUGGUCAA AUGCUACAGACUCCUGUGGUGGCCUGCU UAUGCACCCAGGAUGUUUGAGCAUGUGCUAUGGUGUCUA	109
miR-106-a	CCUUGGCCAUGUAAAAUGUCUACAGUACAGGUAAGCUUUUUG AGAUCUACUGCAAUGUAAGCACUUCUUAACAUUACCAUGG	110
miR-106-b	CCUCCGGGCUAAAGUCCUGACAGUGCAGAUAGUGGUCCUC UCCGUGCUACCCGACUUGGGUACUUGCUUCCAGCAGG	111
miR-107	CUCUCUGCUUCAGCUUCUUACAGUUGCCUUGUGGCAUG GAGUUCAAGCAGCAUUGUACAGGGCUAUCAAAGCACAGA	112
miR-108-1-small	ACACUGCAAGAACAUAAGGAUUUUUAGGGCAUUU AUGACUG AGUCAGAAAACACAGCUGCCCCUGAAAGUCCCUCAUUUUUCU UGCUGU	113
miR-108-2-small	ACUGCAAGCAUAAGGAUUUUUAGGGCAUUU AUGAUAGUG GAAUGGAAACACAUCUGCCCCCAAAGUCCCUCAUUUU	114
miR-122a-1	CCUUAGCAGAGCUGUGGAGUGGACAAUGGUGUUGUGUCUA AACUAUCAAACGCCAUUAUCACACUAAAUAUCUACUGCUAGG C	115
miR-122a-2	AGCUGUGGAGUGACAAUGGUGUUUGUCCAAACUAUCA ACGCCAUUAUCACACUAAAUAAGCU	116

miR-123	ACAUUAUUACUUUUUGGUACGGCGUGUGACACUUCAAACUCGGU ACCGUGAGUAAUAAUGCGC	117
miR-124a-1	AGGCCUCUCUCGGUGUUCACAGCGGACCUUGAUUUAAUUG UCCAUA CAUUAAAGGCA CGCGGU GAUGCC AAGA AUGGGGCU G	118
miR-124a-2	AUCAAGAUUAGAGGCUUCUCUCGGUGUUCACAGCGGACCU UGAUUUAAUGUCAUACA AUAAAGGCA CGCGGUGAAUGCC AAG AGCGGAGCCUACGGCUGCACUUGAAG	119
miR-124a-3	UGAGGGCCCCUCUGCGUGUUCACAGCGGACCUUGAUUUAAUUG UCUAUA CAUUAAAGGCA CGCGGUGAAUGCC AAGA GAGAGGGCGCC UCC	120
miR-124a	CUCUGCGUGUUCACAGCGGACCUUGAUUUAAUGUCUAUACAA UUAAAGGCACCGGGUGAAUGCC AAGAG	121
miR-124b	CUCUCGGUGUUCACAGCGGACCUUGAUUUAAUGUCAUACAAU UAAGGCACCGGGUGAAUGCC AAGAG	122
miR-125a-1	UGCCAGUCUCUAGGUCCCUGAGACCCUUUAACCUUGUGAGGAC AUCCAGGGUACACAGGUGAGGUUCUUGGGAGCCUGGGCGUCUGG CC	123
miR-125a-2	GGUCCUUGAGACCCUUUAACCUUGAGGACAUCCAGGGUCAC AGGUGAGGUUCUUGGGAGCCUGG	124
miR-125b-1	UGCGCUCUCUCA GUCCCUGAGACCCUAA CUUGUGAU GUUU A CCGUUUAAAUCCA CGGGUUA GGCUUCUUGGGAGCUCGCGAGUCG UGCU	125
miR-125b-2	ACCAGACUUUUCCUAGUCCCUUGAGACCCUUAACUUGUGAGGUA UUUUAGUAA CAUCAAGUCAGGCUCUUGGGACCUAGGGCGGA GGGGA	126

miR-126-1	CGCUGGCGACGGGACAUUAUUAUUUUGGUAACGGCGUGUGAC ACUUCAAACUCGUACCGUGAGUAUAUAUGCGCGGUCCACGGC	127
miR-126-2	<u>A</u> ACAUUAUUAUUUGGUAACGGCGUGUGACACUUCAAACUUCGU ACCGUGAGUAUAUAUGCGC	128
miR-127-1	UGUGAUCACUGUCUCCAGCCUGCUGAAGCUCACAGGGCUCUG AUUCAGAAAGAUCAUCGGAUCCGUCUGAGCUUUGGCUUGGUCGG AAGUUCUAUCAUC	129
miR-127-2	CCAGCCUGCUGAAGCUCAGAGGGCUCUGAUUCAGAAAGAUCA UCGGAUCCGUCUGAGCUUGGCUUGGUCGG	130
miR-128a	UGAGCUUUGGAUUCGGGGCCGUAGCACUGUCUGAGAGGUUU ACAUUUCUCACAGUAACCGGUCUCUUUUUCAGCUCUCUUC GCCCGCAGCCACUGUGCAGUGGGAAGGGGGCCGUAACACU	131
miR-128b	GUACGAGAGUGAGUAGCAGGUCUCACAGUAGACCGGUCUCUU UCCCUACUGUGUCACUCCUUAUUGG	132
miR-128	GUUGGAUUCGGGCCGUAGCACUGUCUGAGAGGUUUACAUUU CUCACAGUAGAACGGGUCUCUUUUUCAGC	133
miR-129-1	UGGAUCUUUUUGCGGUCUGGGCUCUGCUUCCUCUCAAACAGU AGUCAGGAAGCCUUJACCCCAAAAAGUAUCUA	134
miR-129-2	UGCCCUUCGGGAUCUJUUGCGGUCUGGGCUUGCUGUACAU AACUCAUAAGCCGGAAGCCCUUACCCCAAAAAGCAUUUGCGG AGGGCG	135
miR-130a	UGCUGCGCCAGAGCUCUUUUCACAUUGUGCUACUGUCUGC ACCUGUCACUAGCAGUGCAUUGUUAAAAGGGCAUUGGCCGUG UAGUG	136
miR-131-1	GCCAGGAGCGGGUUGGUUUUUCUUUUGGUUAUCUAGCUG UAUGAGUGGUGGAGUCUUCAUAAAAGCUAGUAACCGAAAG UAAAAUAACCCCAUACACUGCGCAG	137

<i>miR-131-3</i>	CACGGCCGGCAGCGGCACUUGGCUAAGGGAGGGCCCGUUUCUC UCUUUGGUUAUCUAGCUGUAUGAGUGGCCACAGAGCCGUCAU <u>A</u> AAGCUAGAUAAACCGAAAGUAGAAUG	138
<i>miR-131</i>	GUUGUUAUCUUUGGUUAUCUAGCUGUAUGAGUGUAUUGGUCU UCAUAAAGCUAGAUAAACCGAAAGUAAAAAC	139
<i>miR-132-1</i>	CCGCCCCCGUCUCCAGGGCAACCGUGGCUUUCGAUUGUJAC UGUGGGAACUGGAGGUAAACAGUCUACAGCCUAGGUGCGCCCCG CAGCACGCCCCACGGCG	140
<i>miR-132-2</i>	GGGCAACCGUGGCUUUCGAUUGUUAUCUGUGGGAA <u>CUGGAGGU</u> AACAGUCUACAGCCUAGGUGCGCCC	141
<i>miR-133a-1</i>	ACAAUGCUUUGCUAGAGCUGGUAAAAUUGGAACCAAAUCGCGCU CUUCAUUGGAU <u>UUGGUCCCUCUCAAACCAGCUGUAGCUAUGCA</u> UUGA	142
<i>miR-133a-2</i>	GGGAGCCAAAUGCUUUGCUAGAGCUGGUAAA <u>AAUGGAAACCAA</u> UCGACUGUCCAAUGGAU <u>UUGGUCCCUCUCAAACCAGCUGUAGC</u> UGUGCAUUGAUGGCGCCG	143
<i>miR-133</i>	GCUAGAGCUGGUAAAAUGGAAACCAAAUCCGCCUUCUCAAUGGA UUUGGUCCCCUUCAAACCAGCUGUAGC	144
<i>miR-133b</i>	CCUCAGAAAGAAAGAUGCCCCUUGCUCUGGCUGGUCAAACGGGA ACCAAGUCCGUCUCCUGAGAGGUUUGGUCCCCUUC <u>AAACCAG</u> CUACAGCAGGGCUGGCAAUUGCCCA <u>GUCCUUGGAGA</u>	145
<i>miR-133b-small</i>	GCCCCUUCUGGCUGGUCAAACGGAAACCAAGUCCGUCUCC UGAGAGGUUUGGUCCCCUUCAAACCAGCUACAGCAGGG	146
<i>miR-134-1</i>	CAGGGUGUGUACUGGUUGACCAGAGGGGCAUGC <u>ACUGUGUU</u> CACCCUGUGGGCCACCUA <u>AGUCACCAACCCUC</u>	147
<i>miR-134-2</i>	AGGGUGUGUACUGGUUGACCAGAGGGGCAUGC <u>ACUGUGUUC</u> ACCCUGUGGGCCACCUA <u>AGUCACCAACCCU</u>	148

<i>miR-140</i>	UGUGUCUCUCUGUGUCUCUGCCAGUGGUUUUACCCUAUGGU AGGUUACGUC AUGCUGUUUA <u>CCACACAGGGUAGAACCACGGAC</u> AGGAUACCGGGCACC	160
<i>miR-140as</i>	UCCUGCCAGUGGUUUACCCUAUGGUAGGUUACGUC AUGCUG UUCUACCACAGGGUAGAACCA CGGACAGGA	161
<i>miR-140s</i>	CCUGCCAGUGGUUUACCCUAUGGUAGGUACGUC AUGCUGU UCUACCACAGGGUAGAACCA CGGACAGG	162
<i>miR-141-1</i>	CGGCCGGCCU GGGUCCAUUCCAGUACAGUGUUGGAUGGU CUAAUUGUGAAGCUCUAAACACUGUCUGGUAAAAGAU <u>GGCUCC</u> CGGGUGGGUUC	163
<i>miR-141-2</i>	GGGUCCAUUCCAGUACAGUGUUGGAUGGUUAAUUGUGAA GCUCCUACACUGUCUGGUAAAGAUGGCC	164
<i>miR-142</i>	ACCCAUAAAGUAGAAAGCAUACUACAGCACUGGAGGGUGU AGUGUUCCUACUUU AUGGAUG	165
<i>miR-143-1</i>	GGCAGGCCCUUGUCUCCAGCCUGAGGUUGCAGUGCUGCAUC UCUGGUCAGUUGGAGUCUGAGAUAGCAGCUCUGA <u>GCUCAGG</u> AAGAGAGAAGUUGUUCGAGC	166
<i>miR-143-2</i>	CCUGAGGUGCAGUCUGCAUCCUGGUCAGUUGGGAGUCUGA GAUGAAGCACUGA <u>GCUCAGG</u>	167
<i>miR-144-1</i>	UGGGCCCUUGCUGGGAUUCAUCAUAUACUGUAA <u>GUUUGCG</u> AUGAGACACUACAGUAUAGAUAGUACUAGUCCGGGCACCC CC	168
<i>miR-144-2</i>	GGCUGGGAUUAUCAUAUACUGUAA <u>GUUUGCGAUGAGACAC</u> UACAGUAUAGAUAGUACUAGUC	169
<i>miR-145-1</i>	CACCUUGUCCUACGGUCCAGUUUU <u>UCCAGGAUCCCUUAGA</u> UGCUAAGAUGGGGAUCCUGGAAAUACUGUUUCUUGA <u>GGUCAU</u> GGUU	170

<i>miR-145-2</i>	CUCACGGUCCAGUUUUCCCAAGAAUCCCUUAGAU <u>GCUAAGAU</u> GGGAAUCCUGGAAAUACUGUUUCUUGAG	171
<i>miR-146-1</i>	CCGAUGUUAUCCUCAGCUUUGAGAA <u>CUGAAUUC</u> CAU <u>GGGUU</u> GUGUCAGUGUCAGACCUCUGAAAUUCAGUU <u>CUUCAGCUGGGA</u> UAU <u>CUUCUGUCAUCGU</u>	172
<i>miR-146-2</i>	AGCUUUGAGAA <u>CUCUGAAUUC</u> CAUUGGGUU <u>GUGUCAGUGUCAGAC</u> CUGUGAAAUUCAGUU <u>CUUCAGCU</u>	173
<i>miR-147</i>	AAUCUAAGACAACA <u>UUUCUGCACACACACCAGACUAUGGAA</u> GCCAGUGUGGAAAU <u>GCUUCUAGAUU</u>	174
<i>miR-148a (miR-148)</i>	GAGGCAAAGUU <u>UCUGAGACACUCCGACUCUGAGUAUGAUAGAA</u> GUCAGUGCA <u>CUACAGAA</u> CUUUGUC	175
<i>miR-148b</i>	CAAGCACGAUUAGCAUUUGAGGUGAA <u>GUUCUGUUUAACACUC</u> AGGCUUGGCU <u>CUCUGAAAGUCA</u> GU <u>GCAUCACAGAA</u> CUUUGU	176
<i>miR-148b-small</i>	CUCGAAAGCUUUCUA	177
<i>miR-149-1</i>	AAGCAGAUUAGCAUUUGAGGUGAA <u>GUUCUGUUUAACACUCA</u> GGCUUGGCU <u>CUCUGAAAGUCA</u> GU <u>GCAU</u> GCCGGCCCCGAG <u>CUCUGGCCUCCGUGUCUUCACUCCCGUGCUU</u> GUCCGAGGAGGGA <u>GGGAGGGA</u> CGGGGG <u>CUUGGCU</u> GGGGCCAGC UGGA	178
<i>miR-149-2</i>	GCUCUGGCUCCGUGUCUUCACUCCCGUGCUU <u>GUUCCGAGGAGG</u> GAGGGAGGGAC	179
<i>miR-150-1</i>	CUCCCCAUGGCC <u>CUUGUCUCCCA</u> ACCCUUG <u>AACCAGUGCUGGGC</u> UCAGACCCUGGUACA <u>GGCCU</u> GGGGACAGGGAC <u>CCUGGGGAC</u> CCCUG <u>UCCCAACCCUUGU</u> ACCAGUG <u>CUUGGCCUCAGACCCUG</u> GUACAGGCC <u>UUGGGGACAGGG</u>	180
<i>miR-150-2</i>	UUUCCU <u>CCCCGAGGAGCU</u> CA <u>CA</u> GU <u>CUAGUAUGUCUCAUCC</u> CCUACUAGACUGAA <u>GCUCU</u> UUGAGGACAGG	181
<i>miR-151</i>		182

<i>miR-151-2</i>	CCUGUCCUCAAGGAGCUUCAGUCUAGUAGGGGAUGAGACAUAA CUAGACUUGUGAGCUCCUCGAGGGCAGG UGUCCCCCGGCCAGGUUCUGUGAUACACUCCGACUCGGGC UCUGGAGCAGUCAGUGCAUGACAGAACUUGGGCCCCGGAAGGA CC	183
<i>miR-152-1</i>	GGCCAGGUUCUGUGAUACAUCUCCGACUCGGGUUCUGGAGCA GUCAGUGCAUGACAGAACUUGGGCCCCCGG CUCACAGUCCAGUGUCAUUUUUGUGAUCUGCAGCUAGUAU UCUCACUCCAGUUGCAUAGUCACAAAAGUGAUCAUUGGCAGG UGUJGGC	184
<i>miR-152-2</i>	UCUCUCUCCCCUCACAGCUGCCAUGUCAUUGUCACAAAAG UGAUCAUUGGCAGGUGUGGCUCGCAUG AGCGGUGCCAUGUCAUUUUUGUGAUGUUGCAGCUAGUAU AUGAGCCCAGUUGCAUAGUCACAAAAGUGAUCAUUGGAAACU GUG	185
<i>miR-153-1-1</i>	CAGUGUCAUUUUUGUGAUGUUGCAGCUAGUAAUUGAGCCCA GUUGCAUAGUCACAAAAGUGAUCAUUG GUGGUACUUGAAGAUAGGUUAUCCCGUUGCCUUCGCUUUU UUUGACGAAUCAUACACCGGUGACCUAUUUUUCAGUACCAA GAGAUAAGGUUAUCCCGUUGCCUUCGCUUUUUAUUUGAGCGA AUCAUACCGGUUGACCUAUUUUU	186
<i>miR-153-1-2</i>	CUGUUAUUGCUAAUCGUGAUAGGGGUUUUUUGCCUCCAACUGA CUCCUACAUUUJAGCAUUAACAG	187
<i>miR-153-2-1</i>	CCUACACUCUCUGGUAAAAGAUGGCUCUCCGGGUGGUUCUCU CGGCAGUAA CCUUCAGGGAGCCCUGAAGACCAUUGGAGGAC GCCGAGACCGAGUGCACAGGGCUCUGACCUAUGAAUUUGACAG CCAGUGCUCUCGUCUCCUCCUUGGCUGCCAAUUCCAUAGGUCA CAGGU AUGUUCGCCUCAUUGCCAGC	188
<i>miR-153-2-2</i>		189
<i>miR-154-1</i>		190
<i>miR-154-2</i>		191
<i>miR-155</i>		192
<i>miR-156 = miR-157 = overlap miR- 141</i>		193
<i>miR-158-small = miR-192</i>		194

<i>miR-159-1-small</i>	UCCCGCCCCUGUAAACAGCAACUCCAUUGUGGAAGUGCCCCACUG GUUCCAGUGGGGCUUGUUAUCUGGGGCGAGGGCCA	195
<i>miR-161-small</i>	AAAGCUGGUUGAGAGGGCCGAAAAGGAUGAGGUGACUGGUC UGGGCUACGCUAUGCUUGCGGGCUCGGG	196
<i>miR-163-1b-small</i>	CAUUGGCCUCCUAGCCAGGGAUUUGGGUUCGAGUCCCCACC CGGGUAAAGAAAGGCCGAUUU	197
<i>miR-163-3-small</i>	CCUAGCCAGGGAUUUGGGUUCGAGUCCACCUGGGGUAGA GGUGAAAGUUCUUUACGGAAUUUUUU	198
<i>miR-162</i>	CAAUGUCAGCAGUGCCUAGCAGCACGUAUUUUGGCGUUA AGAUCUAAAUAUUCUCCAGUAUUAAUCUGUCUCUGAAGU AAGGUUGACCAUACUCACAGUUG	199
<i>miR-175-small = miR-224</i>	GGGCUUCAAGUCACUAGUGGUUCCGUUJAGUAGAUUGU GCAUUGUJUCAAAAUGGUGCCCUAGUGACUACAAAGCCC	200
<i>miR-177-small</i>	ACGCAAGUCCUAAAGGUGAGCUCAGGGAGCACAGAAACCUC CAGUGGAACAGAAAGGGCAAAAGCUCAUU	201
<i>miR-180-small</i>	CAUGUGACUUUCAGGUGGAGUUUCAAGAGUCCCUUCCUGG UUCACCGUCCUUGCUUCCACAAC	202
<i>miR-181a</i>	AGAAGGCUAUCAAGCCAGCCUUCAGAGGACUCCAAGGAACA UUCAACCGUCGGUGAGUUUGGGAUUUGAAAACCA CUGA CCGUUGACUGUACCUUGGGGUCCUUA	203
<i>miR-181b-1</i>	CCUGGCAGAGAUUUUUUUAAAAGGUCACAAUCAAUUC AUUGCUUGCGGUGGUUGACUGUGGACAAAGCUCACUGAA CAAUGAAUGCAACUGUGGCCCCGCUU	204
<i>miR-181b-2</i>	CUGAUGGCUGCACUCAACAUAUUCUUGCUUGCGGGUUGA GUCUGAAUCAACUCACUGAUCAAUUGAAUGCAAAACUGGGACC AAACA	205

<i>miR-181c</i>	<u>CGGAAA</u> <u>UUUCCCA</u> <u>AGGGUU</u> <u>UGGGGA</u> <u>ACAUA</u> <u>CAACCUGUCG</u> <u>GUGAGU</u> <u>UUGGGCA</u> <u>GCUCAGGCA</u> <u>AACCA</u> <u>UCGACCGU</u> <u>GAGUGG</u> <u>ACCCUG</u> <u>AGGCCU</u> <u>GGAAU</u> <u>UGCCA</u> <u>UCCU</u> <u>GAGCUC</u> <u>UUGCCU</u> <u>CCCCCG</u> <u>UUUUUGGCA</u> <u>AUGGU</u> <u>A</u> <u>GAACUCA</u> <u>CACUGG</u> <u>UAGGUA</u> <u>ACAGGA</u> <u>UCCGGU</u> <u>GUUCU</u> <u>A</u> <u>GACU</u> <u>UUGCCAA</u> <u>CUAUGG</u> <u>GGCGA</u> <u>GGACU</u> <u>CAGCC</u> <u>GGCAC</u>	206
<i>miR-182-as</i>	<u>UUUUUGGCA</u> <u>AUGGUA</u> <u>GAACUC</u> <u>ACACU</u> <u>GGUG</u> <u>AGGUA</u> <u>ACAGGAU</u> <u>CCGGU</u> <u>GUUCU</u> <u>AGACU</u> <u>UGCCA</u> <u>ACUAUGG</u> <u>CCGCAG</u> <u>UGUGA</u> <u>CUCU</u> <u>GUUGU</u> <u>AUUGG</u> <u>CACUGG</u> <u>UAGAA</u> <u>UUCACU</u> <u>UGAAC</u> <u>AGUC</u> <u>UCAGU</u> <u>CA</u> <u>GUGAA</u> <u>UUACC</u> <u>GAAAGGGCCA</u> <u>UAAACAG</u> <u>AGCAG</u> <u>AGAC</u> <u>AGAU</u> <u>CCACGA</u> <u>CCAGUC</u> <u>ACGU</u> <u>CCCCU</u> <u>AUCACU</u> <u>UUCCAG</u> <u>CCCCAG</u> <u>CUUUG</u> <u>GAC</u> <u>UGUAAGU</u> <u>GUUGG</u> <u>ACGG</u> <u>AGAAC</u> <u>UGAU</u> <u>AGGGU</u> <u>AGGU</u> <u>GAUUGA</u> <u>CCUUAUC</u> <u>ACUUU</u> <u>CCAG</u> <u>CCAG</u> <u>CUUUG</u> <u>ACUGA</u> <u>AGUGU</u> <u>UG</u> <u>GACGG</u> <u>AGACU</u> <u>GAUA</u> <u>AGGU</u> <u>AGG</u> <u>AGGGGG</u> <u>CGAGG</u> <u>AUUGG</u> <u>AGAGAA</u> <u>AGGCAGU</u> <u>UCCUGA</u> <u>UGGUCC</u> <u>CCUCCCC</u> <u>AGGGC</u> <u>UUGCU</u> <u>UUCU</u> <u>UGGU</u> <u>CCU</u> <u>UCCCC</u> <u>AGGGAU</u> <u>UGGAG</u> <u>AGAA</u> <u>AGGCAGU</u> <u>UCCUGA</u> <u>UGGU</u> <u>CCCCU</u> <u>CCCCA</u> <u>GGGGCU</u> <u>GGCU</u> <u>UUCU</u> <u>CUGGU</u> <u>CCUU</u> <u>UGC</u> <u>UUA</u> <u>ACU</u> <u>UCCA</u> <u>AGAA</u> <u>UUCU</u> <u>CCU</u> <u>UUUGGG</u> <u>CUUUCUGG</u> <u>UUUU</u> <u>AUUUA</u> <u>AGCCCA</u> <u>AGGUGA</u> <u>AUUUU</u> <u>UUUGGGA</u> <u>AGUUUGA</u> <u>GCU</u>	207
<i>miR-182</i>	<u>UUUUUGGCA</u> <u>AUGGUA</u> <u>GAACUC</u> <u>ACACU</u> <u>GGUG</u> <u>AGGUA</u> <u>ACAGGAU</u> <u>CCGGU</u> <u>GUUCU</u> <u>AGACU</u> <u>UGCCA</u> <u>ACUAUGG</u>	208
<i>miR-183</i>	<u>CCGCAG</u> <u>UGUGA</u> <u>CUCU</u> <u>GUUGU</u> <u>AUUGG</u> <u>CACUGG</u> <u>UAGAA</u> <u>UUCACU</u> <u>UGAAC</u> <u>AGUC</u> <u>UCAGU</u> <u>CA</u> <u>GUGAA</u> <u>UUACC</u> <u>GAAAGGGCCA</u>	209
<i>miR-184-1</i>	<u>UAAACAG</u> <u>AGCAG</u> <u>AGAC</u> <u>AGAU</u> <u>CCACGA</u> <u>CCAGUC</u> <u>ACGU</u> <u>CCCCU</u> <u>AUCACU</u> <u>UUCCAG</u> <u>CCCCAG</u> <u>CUUUG</u> <u>GAC</u>	210
<i>miR-184-2</i>	<u>UGUAAGU</u> <u>GUUGG</u> <u>ACGG</u> <u>AGAAC</u> <u>UGAU</u> <u>AGGGU</u> <u>AGGU</u> <u>GAUUGA</u> <u>CCUUAUC</u> <u>ACUUU</u> <u>CCAG</u> <u>CCAG</u> <u>CUUUG</u> <u>ACUGA</u> <u>AGUGU</u> <u>UG</u> <u>GACGG</u> <u>AGACU</u> <u>GAUA</u> <u>AGGU</u> <u>AGG</u>	211
<i>miR-185-1</i>	<u>AGGGGG</u> <u>CGAGG</u> <u>AUUGG</u> <u>AGAGAA</u> <u>AGGCAGU</u> <u>UCCUGA</u> <u>UGGUCC</u> <u>CCUCCCC</u> <u>AGGGC</u> <u>UUGCU</u> <u>UUCU</u> <u>UGGU</u> <u>CCU</u> <u>UCCCC</u> <u>AGGGAU</u> <u>UGGAG</u> <u>AGAA</u> <u>AGGCAGU</u> <u>UCCUGA</u> <u>UGGU</u> <u>CCCCU</u> <u>CCCCA</u> <u>GGGGCU</u> <u>GGCU</u> <u>UUCU</u> <u>CUGGU</u> <u>CCUU</u> <u>UGC</u> <u>UUA</u> <u>ACU</u> <u>UCCA</u> <u>AGAA</u> <u>UUCU</u> <u>CCU</u> <u>UUUGGG</u> <u>CUUUCUGG</u> <u>UUUU</u> <u>AUUUA</u> <u>AGCCCA</u> <u>AGGUGA</u> <u>AUUUU</u> <u>UUUGGGA</u> <u>AGUUUGA</u> <u>GCU</u>	212
<i>miR-185-2</i>	<u>AGGGGG</u> <u>CGAGG</u> <u>AUUGG</u> <u>AGAGAA</u> <u>AGGCAGU</u> <u>UCCUGA</u> <u>UGGUCC</u> <u>CCUCCCC</u> <u>AGGGC</u> <u>UUGCU</u> <u>UUCU</u> <u>UGGU</u> <u>CCU</u> <u>UCCCC</u> <u>AGGGAU</u> <u>UGGAG</u> <u>AGAA</u> <u>AGGCAGU</u> <u>UCCUGA</u> <u>UGGU</u> <u>CCCCU</u> <u>CCCCA</u> <u>GGGGCU</u> <u>GGCU</u> <u>UUCU</u> <u>CUGGU</u> <u>CCUU</u> <u>UGC</u> <u>UUA</u> <u>ACU</u> <u>UCCA</u> <u>AGAA</u> <u>UUCU</u> <u>CCU</u> <u>UUUGGG</u> <u>CUUUCUGG</u> <u>UUUU</u> <u>AUUUA</u> <u>AGCCCA</u> <u>AGGUGA</u> <u>AUUUU</u> <u>UUUGGGA</u> <u>AGUUUGA</u> <u>GCU</u>	213
<i>miR-186-1</i>	<u>UUUUUGGCA</u> <u>AUGGUA</u> <u>GAACUC</u> <u>ACACU</u> <u>GGUG</u> <u>AGGUA</u> <u>ACAGGAU</u> <u>CCGGU</u> <u>GUUCU</u> <u>AGACU</u> <u>UGCCA</u> <u>ACUAUGG</u> <u>CCGCAG</u> <u>UGUGA</u> <u>CUCU</u> <u>GUUGU</u> <u>AUUGG</u> <u>CACUGG</u> <u>UAGAA</u> <u>UUCACU</u> <u>UGAAC</u> <u>AGUC</u> <u>UCAGU</u> <u>CA</u> <u>GUGAA</u> <u>UUACC</u> <u>GAAAGGGCCA</u> <u>UAAACAG</u> <u>AGCAG</u> <u>AGAC</u> <u>AGAU</u> <u>CCACGA</u> <u>CCAGUC</u> <u>ACGU</u> <u>CCCCU</u> <u>AUCACU</u> <u>UUCCAG</u> <u>CCCCAG</u> <u>CUUUG</u> <u>GAC</u> <u>UGUAAGU</u> <u>GUUGG</u> <u>ACGG</u> <u>AGAAC</u> <u>UGAU</u> <u>AGGGU</u> <u>AGGU</u> <u>GAUUGA</u> <u>CCUUAUC</u> <u>ACUUU</u> <u>CCAG</u> <u>CCAG</u> <u>CUUUG</u> <u>ACUGA</u> <u>AGUGU</u> <u>UG</u> <u>GACGG</u> <u>AGACU</u> <u>GAUA</u> <u>AGGU</u> <u>AGG</u> <u>AGGGGG</u> <u>CGAGG</u> <u>AUUGG</u> <u>AGAGAA</u> <u>AGGCAGU</u> <u>UCCUGA</u> <u>UGGUCC</u> <u>CCUCCCC</u> <u>AGGGC</u> <u>UUGCU</u> <u>UUCU</u> <u>UGGU</u> <u>CCU</u> <u>UCCCC</u> <u>AGGGAU</u> <u>UGGAG</u> <u>AGAA</u> <u>AGGCAGU</u> <u>UCCUGA</u> <u>UGGU</u> <u>CCCCU</u> <u>CCCCA</u> <u>GGGGCU</u> <u>GGCU</u> <u>UUCU</u> <u>CUGGU</u> <u>CCUU</u> <u>UGC</u> <u>UUA</u> <u>ACU</u> <u>UCCA</u> <u>AGAA</u> <u>UUCU</u> <u>CCU</u> <u>UUUGGG</u> <u>CUUUCUGG</u> <u>UUUU</u> <u>AUUUA</u> <u>AGCCCA</u> <u>AGGUGA</u> <u>AUUUU</u> <u>UUUGGGA</u> <u>AGUUUGA</u> <u>GCU</u>	214
<i>miR-186-2</i>	<u>ACUUUCC</u> <u>AAAGAA</u> <u>UUCU</u> <u>CCUUU</u> <u>UGGGCU</u> <u>UUCU</u> <u>GGUUUU</u> <u>AUUU</u> <u>UAA</u> <u>AGCCCA</u> <u>AGGUGA</u> <u>AUUUU</u> <u>UUGGGA</u> <u>AGU</u> <u>GGU</u> <u>CGGCUC</u> <u>ACCA</u> <u>UGAC</u> <u>ACAGU</u> <u>GAGACUC</u> <u>GGGCU</u> <u>ACAAC</u> <u>ACAGG</u> <u>ACCGGG</u> <u>CGUCU</u> <u>CGAC</u> <u>CCCCU</u> <u>CGUGU</u> <u>CUGUGU</u> <u>GCAGCC</u> <u>GGAGG</u> <u>GAC</u> <u>CGAGG</u> <u>UCCGCA</u>	215
<i>miR-187</i>	<u>ACAGG</u> <u>ACCGGG</u> <u>CGUCU</u> <u>CGAC</u> <u>CCCCU</u> <u>CGUGU</u> <u>CUGUGU</u> <u>GCAGCC</u> <u>GGAGG</u> <u>GAC</u> <u>CGAGG</u> <u>UCCGCA</u>	216

miR-188-1	UGCUCCUCUCUCAUCCCUUGCAU <u>GGUGGAGGGUGAGCUU</u> UCUGAAACCCUCCCAU <u>GCA</u> GGGUUUGCAGGAUGGGGAG CC	217
miR-188-2	UCUCACAUCCCUUGCAU <u>GGUGGAGGGUGAGCUU</u> CUGAAAAC CCUCCCAU <u>GCA</u> GGGUUUGCAGGA	218
miR-189-1	CUGUCGAUUGGACCCGCCUCCGGUGCCUACUGAGCUGAU <u>UAU</u> CAGUUCUAUUUACACACUGGCUCAGUUCAGCAGGAACAGG AGUCGAGCCCUUGAGCAA	219
miR-189-2	CUCCGGUGCCUACUGAGCUGAU <u>AUCAGUUCUCAUUUUACACA</u> CUGGCUCAGUUCAGCAGGAACAGGAG	220
miR-190-1	UGCAGGCCUCUGUGAU <u>UAUGUUUGAUUAUAUAGGUU</u> GUUAU UUAAUCCAAUAUAUAUCAACAUAUCCUACAGUGUCUUGC C	221
miR-190-2	CUGUGUAUAUGUUUGAUUAUAU <u>UAGGUU</u> GUUAUUAAUCCA ACUUAUAUCAACAUAUCCUACAG	222
miR-191-1	CGGCUGGACAGCGGGCAACGGAAUCCCAAAGCAGCUGUUGU CUCCAGAGCAUCCAGCUGCGCUUGGAUUUCGUCCCCUGCUC UCCUGCCU	223
miR-191-2	AGCGGCAACGGAAUCCCAAAGCAGCUGUUGUCCAGAGC AUCCAGCUGCGCUUGGAUUUCGUCCCCUGCU	224
miR-192-2/3	CCGAGACCGAGUGCACAGGGCUCUGACCUAUGAAUUGACAGC CAGUGCUCUGUCUCCCCUCUGGCUGCCAAUCCAUAGGUCAC AGGUUUGUUCGCCUCAUUGCCAG	225
miR-192	GCCGAGACCGAGUGCACAGGGCUCUGACCUAUGAAUUGACAG CCAGUGCUCUGUCUCCCCUCUGGCUGCCAAUCCAUAGGUC CAGGUUUGUUCGCCUCAUUGCCAGC	226

miR-193-1	CGAGGAU <u>GGG</u> AGCUGAGGGGCGUGGGUCUUUGCGGGGGGAGAU <u>G</u> GGGUGUCGGGAUC <u>AACUGGGCCUACAAGUCC</u> CAGUUCUCGGCC CCCG	227
miR-193-2	GCU <u>GGG</u> UCUUUGCGGGCGGAGAUAGGGGUGUCGGGAUC <u>AACUGG</u> CCUACAAGUCCAGU	228
miR-194-1	AUGGUGUU <u>UACA</u> AGUGUAACAGCAACUC <u>CAUGUGG</u> ACUGUGU ACCAAUUCCAGUGGAGAU <u>GCUGUA</u> CUUUUGAU <u>GGUU</u> ACCA A	229
miR-194-2	GUGUAACAGCAACUCC <u>CAUGUGG</u> ACUGUGUACCAAUUCCAGU GGAGU <u>GCUGU</u> UACUUUGAU	230
miR-195-1	AGCUUCCCGGCUCUAGCAGCACAGAAAU <u>UUGGCAC</u> AGGGGA AGCGAGUCUGCCAAU <u>AUUGGCUG</u> GCUC <u>CCAGGC</u> AGGGUG GUG	231
miR-195-2	UAGCAGCACAGAAU <u>AUUGGCA</u> CAGGGAA <u>CGGAGUC</u> UGCCAA UAUUGGCUGUGCUGU	232
miR-196-1	CUAGAGCUUGAAU <u>UGGAACUGCUGAG</u> UAU <u>AGGUAGUU</u> UC AUGUUGU <u>UGGCC</u> UCGGGUUCUGAACACAA <u>CAUUA</u> AAACC ACCCGAUUCACGGCAGU <u>UACUG</u> CUC	233
miR-196a-1	GUGAAUUAGGUAGUU <u>UCAUGUU</u> GUUGGGCCUGGGUUUCUGAA CACAAACA <u>CAUUA</u> ACCACCCGAUUCAC	234
miR-196a-2 (miR-196-2)	UGCUCGCUCAGCUGAU <u>UCUGGGCU</u> UAGGUAGUU <u>UCAUGUU</u> GU UGGGAUU <u>GAGUU</u> UGAACUCGGCAACAAGAAAC <u>UGCC</u> UCAGU UACA <u>UCAGU</u> CGGUUUUCGUCGAGGGC	235
miR-196	GUGAAUUAGGUAGUU <u>UCAUGUU</u> GUUGGGCCUGGGUUUCUGAA CACAAACA <u>CAUUA</u> ACCACCCGAUUCAC	236
miR-196b	ACUGGUCGGGUAUU <u>AGGUAGUU</u> CCUGUU <u>GGG</u> AUCCAC CUUUCUCGCAGCAGCACUGCC <u>UUAU</u> ACU <u>UACU</u> AGUUG	237

miR-197	GGCUGGCCGGGUAGAGAGGGGCAUGGGGAGGUAAGAGCUCUU CACCCUUCACCCACCUUCUCCACCCAGCAUGGCC	238
miR-197-2	GUGCAUGUGUAUGUAUGUGUGCAUGUGCAUGUGUAUGUGUA UGAGUGCAUGCGUGUGUC	239
miR-198	UCAUUGGUCCAGAGGGGAGAUAGGUUCCUGUGAUUUUUCCUU CUUCUUAUAGAUAUAUGA	240
miR-199a-1	GCCAAACCAGUGUUCAGACUACCUGUUCAGAGGGCUCUCAU GUGUACAGUAGUCUGCACAUUGGUJAGGC	241
miR-199a-2	AGGAAGCUUCUGGAGAUCCUGCUCGCCCCAGUGUUCAG <u>ACUACCUGUUCAGGACAAUGCCGUTUGUACAGUAGUCUGCACA</u> UUGGUUAGACUGGGCAAGGGAGACA	242
miR-199b	CCAGAGGACACCCUCCACUCCGUCUACCCAGUUAAGACUAU CUGUUCAGGACUCCCAAUUUGUACAGUAGUCUGCACAUUGGU UAGGCUGGGCUGGGUAGACCCUCGG	243
miR-199s	GCCAAACCAGUGUUCAGACUACCUGUUCAGAGGGCUCUCAU GUGUACAGUAGUCUGCACAUUGGUJAGGC	244
miR-200a	GCCGUGGCCAUUCUACUGGGCAGCAUUGG AUGGAGUCAGGUC UCUAAUACUGCCUGGUAUUGAUGACGGC	245
miR-200b	CCAGCUCGGGCAAGCCGUGGCCAUUCUACUGGGCAGCAUUGGA UGGAGUCAGGUCUCUAAUACUGCCUGGUAUUGAUGACGGCGG AGCCCUGCACG	246
miR-200c	CCUCUGUCUUAACCCAGCAGUGUUUGGUGCGGUUGGGAGUCU CUAAUACUGCCGGUAUUGAUGGAGG	247
miR-202	GUUCCUUUUUCUUAUGCAUAACUUUUUUGAGGAUCUGGCCU AAAGAGGUUAAGGGCAUGGGAAGAUUGGAGC	248
miR-203	GUGUUGGGGACUCGGCGCCUGGGUCCAGUGGUUUAACAGU UCAACA GUUCUGUAGCGCAAUUGUGAAAUGUUUJAGGACCACU AGACCCGGCGGGCGGGCAGACGCGA	249

<i>miR-204</i>	<p>GCCUACAGUCUUUCUUCUUGAGUCUCGUGGACUJCCCUUUGU <u>CAUCCUAUGCCUGAGAAUAUAUGAAGGAGGCCUGGGAAGGCAA</u> <u>AGGGACGUUCAUUUGUCAUCACUGGC</u> AAAGAUCUCAGACAAUCCAUGUGCUUCUCUUGUCUUCAUU</p>	250
<i>miR-205</i>	<p><u>CCA</u>CCGGAGUCUCUUAACCCACCCAGAUUUCAGUGGAGU <u>GAA</u>GUUCAGGAGGCAUGGAGCUGACA UGCUCCCCGAGGCCACAUGCUCUUUAUACCCCAUUGGAU UACUUUGCUAUGGAUUGAAGGAAGUGUGUGUUCGGCAAG</p>	251
<i>miR-206-1</i>	<p>UG AGGCCACAUGCUCUUUAUACCCCAUUGGAUUAUUUGCU AUGGAAUGUAAGGAAGUGUGGUUUU UGACGGCGGAGCUUUUGGCCCGGUUAUACCUGAUGCUCACG UAUAGACGAGCAAAAGCUUGUUGGUA</p>	252
<i>miR-206-2</i>	<p>ACCCGGCAGUGCCUCCAGCGCGCAGGGCAGCCUCCGCCACCGC ACAUUGCGUCCCAACCCACUUGUGGUGUACAGCGGCU <u>GAUCUGCCUGGGCAGCGCGACCC</u> UACCCUGGCCAUGUGACUUGUGGGCUUCCUUGUCAUCCU <u>CGCCU</u>AGGGCUCUGAGCAGGGCAGGACAGCAAAGGGGUGCU CAGUUGUCACUUCUCCACAGCACGGAG CGGGCACCCCGCCGACAGCGCCCGGCACCUUGGCUCUAG ACUGCUUACUCCCGGGCCGCCUCAGUAACAGUCUCCAGUCA CGGCCACCGACGCCUGGCCCGCC</p>	253
<i>miR-208</i>	<p>CUUGAGAGAUUUUUUUAAGGUCAAAUCAACAUUC AUUGCUGCGGUGGUUGAACUGUGUGGACAAAGCUCACUGAA CAUUGAAUGCAACUGUGGCCCGCCU GAGUUUGAGGUUGCUUCAGUGAACAUUCAACGCUUGCGGUG AGUUUGGAAUUAUUAAACCAUCCGACCGUUGAUUGUACC CUAUGGCCUAACCAUCAUCUACUCC</p>	254
<i>miR-210</i>	<p>AGCCGCAUUGCCUCCAGCGCGCAGGGCAGCCUCCGCCACCGC ACAUUGCGUCCCAACCCACUUGUGGUGUACAGCGGCU <u>GAUCUGCCUGGGCAGCGCGACCC</u> UACCCUGGCCAUGUGACUUGUGGGCUUCCUUGUCAUCCU <u>CGCCU</u>AGGGCUCUGAGCAGGGCAGGACAGCAAAGGGGUGCU CAGUUGUCACUUCUCCACAGCACGGAG CGGGCACCCCGCCGACAGCGCCCGGCACCUUGGCUCUAG ACUGCUUACUCCCGGGCCGCCUCAGUAACAGUCUCCAGUCA CGGCCACCGACGCCUGGCCCGCC</p>	255
<i>miR-211</i>	<p>CUUGAGAGAUUUUUUUAAGGUCAAAUCAACAUUC AUUGCUGCGGUGGUUGAACUGUGUGGACAAAGCUCACUGAA CAUUGAAUGCAACUGUGGCCCGCCU GAGUUUGAGGUUGCUUCAGUGAACAUUCAACGCUUGCGGUG AGUUUGGAAUUAUUAAACCAUCCGACCGUUGAUUGUACC CUAUGGCCUAACCAUCAUCUACUCC</p>	256
<i>miR-212</i>	<p>CUUGAGAGAUUUUUUUAAGGUCAAAUCAACAUUC AUUGCUGCGGUGGUUGAACUGUGUGGACAAAGCUCACUGAA CAUUGAAUGCAACUGUGGCCCGCCU GAGUUUGAGGUUGCUUCAGUGAACAUUCAACGCUUGCGGUG AGUUUGGAAUUAUUAAACCAUCCGACCGUUGAUUGUACC CUAUGGCCUAACCAUCAUCUACUCC</p>	257
<i>miR-213-2</i>	<p>CUUGAGAGAUUUUUUUAAGGUCAAAUCAACAUUC AUUGCUGCGGUGGUUGAACUGUGUGGACAAAGCUCACUGAA CAUUGAAUGCAACUGUGGCCCGCCU GAGUUUGAGGUUGCUUCAGUGAACAUUCAACGCUUGCGGUG AGUUUGGAAUUAUUAAACCAUCCGACCGUUGAUUGUACC CUAUGGCCUAACCAUCAUCUACUCC</p>	258
<i>miR-213</i>	<p>CUUGAGAGAUUUUUUUAAGGUCAAAUCAACAUUC AUUGCUGCGGUGGUUGAACUGUGUGGACAAAGCUCACUGAA CAUUGAAUGCAACUGUGGCCCGCCU GAGUUUGAGGUUGCUUCAGUGAACAUUCAACGCUUGCGGUG AGUUUGGAAUUAUUAAACCAUCCGACCGUUGAUUGUACC CUAUGGCCUAACCAUCAUCUACUCC</p>	259

miR-214	GGCCUGGCGGACAGAUUGUCAUGUGUCUGGCCUGUCUACAC UUGCUGGCGAGACAUCCCGCUACCCUGUACAGCAGGCACAGAG CAGGCAGUCACAUGACAACCCAGCCU AUCAUUCAGAAUUGGUUAACAGGAAAUGACCUAUUGAAUUGA CAGACAUAUAGCUGAGUUUGUCUGUCAUUUCUUUAGGCCAA UAUUCUGUAUGACUGGCUACUUCAA	260
miR-215	GAUGGCUUGAGUUGGCUJAAUUCUCAGCCUGGCAACUGUGAGA UGUUCAUACA AUCCCUCA CAGUGGUCUCUGGGAUUAUGCUAA ACAGAGCAAUJUCCUAGCCUCACGA AGUAUAUUUAUACAUAAGUUUUGAUGUCGCGAGAUACUGCAU CAGGAAUCUGAUUGGAUAA GAAUACAGUACCAUUCAGUUCUAA UGCAUUGCCUUCAGCAUCUAAACAAG	261
miR-216	GUGAUAAUGUAGCGAGAUUUUCUGUUGUCUUGAUUCUAAACCA UGUGGUUGCGAGGUUAGAGUAAACAUGGUUCCGUCAGCAC CAUGGAACGUCACGCAGCUUUUCUACA	262
miR-217	GACCAGUCGCGCGGGCUUCCUUGUGCUUGAUUCUAAACCA UGUGGUAACGUAUGGAACGGAACAUUGGUUCUGUCAAGCAC CGCGGAAAGCACCCGUCUCUCCUGCA CCGCCCCGGCCGGCCUCCUGAUUGUCCAAACGCAAUUCUCG AGUCUAUGGCUCCGGCCGAGAUUGAGUCUGGACGUCCCCGAG CCGCCCCCCCCAAACUCCGAGCGGG CCGCCCCGGCCGGCCUCCUGAUUGUCCAAACGCAAUUCUCG	263
miR-218-1	AGUUAUUAUUUAUACAUAAGUUUUGAUGUCGCGAGAUACUGCAU CAGGAAUCUGAUUGGAUAA GAAUACAGUACCAUUCAGUUCUAA UGCAUUGCCUUCAGCAUCUAAACAAG	264
miR-218-2	UGUGGUAACGUAUGGAACGGAACAUUGGUUCUGUCAAGCAC CGCGGAAAGCACCCGUCUCUCCUGCA CCGCCCCGGCCGGCCUCCUGAUUGUCCAAACGCAAUUCUCG AGUCUAUGGCUCCGGCCGAGAUUGAGUCUGGACGUCCCCGAG CCGCCCCCCCCAAACUCCGAGCGGG CCGCCCCGGCCGGCCUCCUGAUUGUCCAAACGCAAUUCUCG	265
miR-219	AGUCUAUGGCUCCGGCCGAGAUUGAGUCUGGACGUCCCCGAG CCGCCCCCCCCAAACUCCGAGCGGG CCGCCCCGGCCGGCCUCCUGAUUGUCCAAACGCAAUUCUCG	266
miR-219-1	AGUCUAUGGCUCCGGCCGAGAUUGAGUCUGGACGUCCCCGAG CCGCCCCCCCCAAACUCCGAGCGGG ACUCAGGGGCUUCGCCACUGAUUGUCCAAACGCAAUUCUUGU ACGAGUCUGGCGCCAAACCGAGAAUUGUGGCUUGGACAUUCUGUG GCUAGGCUCCCGG	267
miR-219-2	ACGAGUCUGGCGCCAAACCGAGAAUUGUGGCUUGGACAUUCUGUG GCUAGGCUCCCGG	268

<i>miR-220</i>	GACAGUGGGCAUUUGA <u>GGGCUCCACACCGUAUCUGACACUU</u> UGGGCGAGGGCCACCAUJGCUGAAGGUGUUCAUGAUGCGGUCUG GGAA <u>CUCCUCACGGAUUUACUGAUG</u> UGAACAUCCAGGUCUGGGCAUGAACCGUGGCAUACA <u>UUGAG</u> AUUUCUGUGUUJCGUUA <u>GGCAACAGCUACA</u> UUUGUCUJCGCUGGGU UUCAGGCUA <u>CCUGGAAACAUGUUUCU</u>	269
<i>miR-221</i>		270
<i>miR-222</i>	GCUGCUGGAGGUGUAGGU <u>ACCCUCA</u> UUGGCUCAGUAGCCAG UGUAGAUCCUGUCUUJCGUAAUCAGCAGCUACAUCUJGGCUAC UGGGUCUCUGAUGGC <u>AUCUUCUAGCU</u>	271
<i>miR-223</i>	CCUGGCCUCCUGCAGUGCCACGCUC <u>CCGUGUAUUUGACAAGCU</u> GAGUUGGACACUCCAUJGUGGUA <u>GAGUGUCAGUUUGUCAAAUA</u>	272
<i>miR-224</i>	CCCCAAGUJGGGCACAUJGC <u>UACCAG</u> GGGCUUCACAGUCACUAGUGGU <u>UCCGUUUAGUAGUAUGAUGU</u> GCAUUGUUUCAAAUJGUGCC <u>CUAGUGACUACA</u> AAAGCCC CAAUCUUCCUUJAUCAUGGU <u>AUUAGAUUUUCAGUCUUC</u> CCU UUUGUGUGAGAGAA <u>GUA</u>	273
<i>miR-294-1 (chr16)</i>	AGGACCCUJCCAGAGGGCC <u>CCCCUCA</u> UCCUGUUJGUGCCUAA UUCAGAGGGUJGGGUGGAGGC <u>UCCUGAAGGGCUCU</u> AAGAAUJGGUUJACCGUCCCA <u>CAUACA</u> UUUGAAUJGUAUG UGGGAUJGGUA <u>ACCGCUUCUU</u>	274
<i>miR-296</i>	ACUGCUAACGAAUGCUCUGACUUU <u>AUUGCACAUCUGUACUUU</u> ACAGCUAGCAGUGCAUAGUA <u>UUUGUCA</u> AGCAUCUCUGAAAGCA GG	275
<i>miR-299</i>	CCACCACUUAAACGUGGAUGUA <u>CUUGCUUU</u> GAAACUAAAGAA GUAAGUGCUJCCAUUUUUJGGU <u>GAUGG</u>	276
<i>miR-301</i>	GCUCCCUJCAACUUJAA <u>CAUGGAA</u> UGGCUJUCUGUGACUUJAA AAAGUAAGUGCUJCCAUJGUUUJ <u>UAGUAGGAGU</u>	277
<i>miR-302a</i>		278
<i>miR-302b</i>		279

<i>miR-302c</i>	CCUUUGCUUUAACAUGGGGUACCUCUGUGAAACAAAAG UAAGUCUCCAUUUUCAGUGGAGG	280
<i>miR-302d</i>	CCUCUACUUUAACAUGGAGGCACUUGCUGUGACAUAGACAAA AUAAGUCUCCAUUUUCAGUGG	281
<i>miR-320</i>	GCUUCGCUCUCCUCCGCCUUCUUCUCCCGGUUCUUCUCCGGAGU CGGAAAAGCUGGUUGAGAGGGCGAAAAGGAUGAGGU	282
<i>miR-321</i>	UUGGCCUCCUAGCCAGGGAUUUGGGUUCGAGUCCCAUCCCG GGUAAAAGAAAGCCGA	283
<i>miR-323</i>	UUGGUACUUGGAGAGAGGUGGUCUCCGUGGCCGUUCGUUUUAU UUAUGGCGCACAUUACACGGUGGACCCUUCUUGCAGUAUCUAA UC	284
<i>miR-324</i>	CUGACUUAUGCCUCCCGCAUCCUAGGGCAUUGGUGUAAAAG CUGGAGACCCACUCCCGCAGGUGCUCUGGGGUUGUAGUC	285
<i>miR-325</i>	AUACAGUCUUGGUUCUAGUAGGUGUCCAGUAAUGUJUUGU GACAUAAUJUUGUUAUUGAGGACCUCUUAUCAAUCAAGCACU GUGCUAGGCUCUUGG	286
<i>miR-326</i>	CUCAUCUGUCUGUUGGGCUGGAGGCAGGGCCUUGUGAAGGC GGGUGGUCUCAGAUCCGUUGGGCCUUCUCCAGCCCCCGA GGCGGAUUCA	287
<i>miR-328</i>	UGGAGUGGGGGCCAGGAGGGGCUACGGGAGAAAGUGCAUAC AGCCCCUGGGCCUUCUGGCCUUCUCCGUCCCCUG	288
<i>miR-330</i>	CUTUUGCGAUACUGCCUUCUUGGGCCUUGUUCUAGGCUCU GCAAGAUCACCGAGCAAAGCACACGGCCUCCAGAGAGGCAG CGCUCUGCCC	289
<i>miR-331</i>	GAGUUUGUUUUUGUUUGGGUUUUGUUAAGUAUGGUCCCAGG GAUCCAGAUCAAACCAAGCCCCUGGGCCUUCUAGAACCAA CCUAAAGCUC	290

miR-335	UGUUUUUGAGCGGGGUCAAAGAGCAAUAACGAAAAAUGUUUGU CAUAAAACCGUUUUUCAUUAUUGCUCCUGAGCCUCCUCUCAUUU GCUAUUUCA	291
miR-337	GUAGUCAGUAGUUUGGGGGUGGGAACGGCUUCAACAGGAGU UGAUGCACAGUUAUCCAGCUCCUAUAUGAUGCCUUUCUUCAU CCCUUCA	292
miR-338	UCUCCAACAUAUCCUGGUGCUGAGUGAUGACUCAGGCAGCU CCAGCAUCAGUGAUUUUGUUAAGA	293
miR-339	CGGGGGCCGCUUCCUCCUGCCUCCAGGAGCUCACGUGUGCC UGCCUUGAGGCGCCUCGACGACAGACGCCCGCCUGCCCCAGU GUCUGCGC	294
miR-340	UUGUACCUGGUGUGAUUAUAAAAGCAAUGAGACUGAUUGUCAU AUGUCGUUUUGGGAUCCGUCUCAGUUACUUUAUAGCCAUAC CUGGUUUCUUA	295
miR-342	GAAACUGGGCUCAAGGUGAGGGGUGCUAUCUGUGAUUGAGGG ACAUGGUUAUUGGAUUUGUCUCACACAGAAAUCGCCACCCCGUC ACCUUGGCCUACUUA	296
miR-345	ACCCAAACCCUAGGUCUGCUGACUCCUAGUCCAGGGCUCGUG AUGGCCUGGUGGGCCCUGACGAGGGGUUCUGGAGGCCUCGGGUU UGAAUAUCGACAGC	297
miR-346	GUCUGUCUGCCCGCAUGCCUGCCUCUCUGUUGCUCUGAAGGA GGCAGGGGCUGGCCUUGCAGCUGCCUGGGCAGAGCGGCCUCCU GC	298
miR-367	CCAUAUCUGUUGCUAAUAUGCAACUCUGUUGAAUAUAAAUUG GAUUGCACUUUAGCAAUGGUGAUGG	299
miR-368	AAAAGGUGGAUUUCCUUCUAUGUUUAUGUUUAUUUAUUGGUUA AACUAAGAGGAAAUUCCACGUUUU	300

<i>miR-369</i>	UUGAAGGGAUCCGACCGUGUUUAUUCGGCUUUAUUGACUUC GAAUAUAUACUUGGUUGAUCUUUUCUCAG	301
<i>miR-370</i>	AGACAGAGAAGCCAGGUCACGUCUCUGCAGUUAACACAGCUCA CGAGUGCCUCUGGGGUGGAAACCGGUCUGUCU	302
<i>miR-371</i>	GUGGCACUCAAACUGUGGGGGCACUUUCGUCUCUGGUGAA AGUGCCGCCAUCUUUUGAGUGUAC	303
<i>miR-372</i>	GUGGGCCUCAAUUGUGGAGCACUAUUUCUGAUUCCAAGUGGA AAGUGCUGCGACAUUUGAGCGUCAC	304
<i>miR-373</i>	GGGAUACUCAAUUGGGGGCGUUUCUUUUGUCUGUACUG GGAAGUCUUCGAUUUUGGGUGUCC	305
<i>miR-374</i>	UACAUCGGCCAUUAUAACAACCCUGAUAAAGUGUUUAUAGCAC UUAUACAGAUUGUAUUUGUAUUUGUCUGUGUA	306
<i>miR-hes1</i>	AUGGAGCUCUCACCCUGUGGGCCUCAAUUGGGAAGAACUA UUCUGAUGUCCAAGUGGAAAGUGCUGCGACAUUUUGAGCGUCA CCGGUGACGGCCAUACA	307
<i>miR-hes2</i>	GCAUCCCCUCAGCCUGUGGCACUCAAAACUGUGGGGCACUUU CUGCUCUCUGGUGAAAUGCCCGCAUCUUUUGAGUGUACCG CUUGAGAAGACUCAACC	308
<i>miR-hes3</i>	CGAGGAGCUCAUACUGGGGAUACUCAAAUUGGGGGCCUUUCC UUUUUGUCUGUUAUCUGGGGAAGUGCUUCCAUUUUGGGGUGUCC 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 Nº	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>	ugagguaguagguuguguguu	311	<i>let-7b</i>
<i>let-7c</i>	ugagguaguagguuguauuguu	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>	ugagguaguaguuuguauaguu	315	<i>let-7f-1; let-7f-2-1; let-7f-2-2</i>
<i>let-7g</i>	ugagguaguaguuuguacagu	316	<i>let-7g</i>
<i>let-7i</i>	ugagguaguaguuugugcu	317	<i>let-7i</i>
<i>miR-1</i>	uggaaguuuaagaaguaua	318	<i>miR-1b; miR-1b-1; miR-1b-2</i>
<i>miR-7</i>	uggaagacuaguguuuuuguu	319	<i>miR-7-1; miR-7-1a; miR-7-2; miR-7-3</i>
<i>miR-9</i>	ucuuuugguuauucugcuuaua	320	<i>miR-9-1; miR-9-2; miR-9-3</i>
<i>miR-9*</i>	uaaagcuagauaacgaaagu	321	<i>miR-9-1; miR-9-2; miR-9-3</i>
<i>miR-10a</i>	uaccucuagauaccgaauuugug	322	<i>miR-10a</i>
<i>miR-10b</i>	uaccucuagaaccgaauuugu	323	<i>miR-10b</i>
<i>miR-15a</i>	uagcagcacauaagguuuugug	324	<i>miR-15a; miR-15a-2</i>
<i>miR-15b</i>	uagcagcacaucaugguuuaca	325	<i>miR-15b</i>
<i>miR-16</i>	uagcagcacguaaauuuugcg	326	<i>miR-16-1; miR-16-2; miR-16-13</i>
<i>miR-17-5p</i>	caaagugcuuacagugcagguagu	327	<i>miR-17</i>
<i>miR-17-3p</i>	acugcagugaaggcacuuugu	328	<i>miR-17</i>
<i>miR-18</i>	uaaggugcaucuagugcagaua	329	<i>miR-18; miR-18-13</i>
<i>miR-19a</i>	ugugcaaaucuaugcaaacuga	330	<i>miR-19a; miR-19a-13</i>
<i>miR-19b</i>	ugugcaaaucuaugcaaacuga	331	<i>miR-19b-1; miR-19b-2</i>
<i>miR-20</i>	uaaagugcuuauagugcagguu	332	<i>miR-20 (miR-20a)</i>
<i>miR-21</i>	uagcuuaucaugcagugauuuga	333	<i>miR-21; miR-21-17</i>
<i>miR-22</i>	aagcugccaguuugaagaacugu	334	<i>miR-22</i>
<i>miR-23a</i>	aucacauugccagggauuuucc	335	<i>miR-23a</i>
<i>miR-23b</i>	aucacauugccagggauuaccac	336	<i>miR-23b</i>
<i>miR-24</i>	uggcucaguucagcaggaacag	337	<i>miR-24-1; miR-24-2; miR-24-19; miR-24-9</i>
<i>miR-25</i>	cauugcacuugucucggucuga	338	<i>miR-25</i>
<i>miR-26a</i>	uucaaguuauaccaggauaggcu	339	<i>miR-26a; miR-26a-1; miR-26a-2</i>
<i>miR-26b</i>	uucaaguuauaccaggauaggu	340	<i>miR-26b</i>
<i>miR-27a</i>	uucacaguggcuaguuuccgcc	341	<i>miR-27a</i>
<i>miR-27b</i>	uucacaguggcuaguuuccgcc	342	<i>miR-27b-1; miR-27b-2</i>
<i>miR-28</i>	aaggagcucacagucuaauugag	343	<i>miR-28</i>
<i>miR-29a</i>	cuagcaccuucugaaucgguu	344	<i>miR-29a-2; miR-29a</i>
<i>miR-29b</i>	uagcaccuuuugaaucaguu	345	<i>miR-29b-1; miR-29b-2</i>
<i>miR-29c</i>	uagcaccuuuugaaucgguuu	346	<i>miR-29c</i>
<i>miR-30a-5p</i>	uguaaacaucuccgacuggaagc	347	<i>miR-30a</i>
<i>miR-30a-3p</i>	cuuucagucggauuuugcagc	348	<i>miR-30a</i>
<i>miR-30b</i>	uguaaacaucuccuacacucagc	349	<i>miR-30b-1; miR-30b-2</i>
<i>miR-30c</i>	uguaaacaucuccuacacucagc	350	<i>miR-30c</i>
<i>miR-30d</i>	uguaaacaucuccgacuggaag	351	<i>miR-30d</i>
<i>miR-30e</i>	uguaaacaucuccuagacugga	352	<i>miR-30e</i>
<i>miR-31</i>	ggcaagauugcuggcauagcug	353	<i>miR-31</i>
<i>miR-32</i>	uauugcacuuacuaguuugc	354	<i>miR-32</i>
<i>miR-33</i>	gugcauuugauugcauug	355	<i>miR-33; miR-33b</i>
<i>miR-34a</i>	uggcagugcuuagcugguugu	356	<i>miR-34a</i>
<i>miR-34b</i>	aggcagugcuuagcugauug	357	<i>miR-34b</i>
<i>miR-34c</i>	aggcagugcuuagcugauug	358	<i>miR-34c</i>
<i>miR-92</i>	uauugcacuuguccggccugu	359	<i>miR-92-2; miR-92-1</i>
<i>miR-93</i>	aaagugcuguuucgucagguag	360	<i>miR-93-1; miR-93-2</i>
<i>miR-95</i>	uucaaccgguuuuuuuugagca	361	<i>miR-95</i>
<i>miR-96</i>	uuuggcacuagcacuuuuugc	362	<i>miR-96</i>
<i>miR-98</i>	ugagguaguaguuuguuuuuuu	363	<i>miR-98</i>
<i>miR-99a</i>	aaccucuagauaccgaucuuugug	364	<i>miR-99a</i>
<i>miR-99b</i>	caccucuagauaccgaucuuugc	365	<i>miR-99b</i>
<i>miR-100</i>	uacaguacugugauaacugaag	366	<i>miR-100</i>

ES 2 536 437 T3

<i>miR-101</i>	uacaguacugugauaacugaag	367	<i>miR-101-1; miR-101-2</i>
<i>miR-103</i>	agcagcauuguacagggcuauaga	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>	uggagugugacaauagguguuugu	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>	ucccugagaccuuuaaccugug	375	<i>miR-125a-1; miR-125a-2</i>
<i>miR-125b</i>	ucccugagaccuuaacuuguga	376	<i>miR-125b-1; miR-125b-2</i>
<i>miR-126*</i>	cauuuuacuuuugguacgcg	377	<i>miR-126-1; miR-126-2</i>
<i>miR-126</i>	ucguaccgugaguaauaauagc	378	<i>miR-126-1; miR-126-2</i>
<i>miR-127</i>	ucggauccgucugagcuuggcu	379	<i>miR-127-1; miR-127-2</i>
<i>miR-128a</i>	ucacagugaaccggucucuuuu	380	<i>miR-128; miR-128a</i>
<i>miR-128b</i>	ucacagugaaccggucucuuuu	381	<i>miR-128b</i>
<i>miR-129</i>	cuuuuugcggucugggcuugc	382	<i>miR-129-1; miR-129-2</i>
<i>miR-130a</i>	cagugcaauguuuuuuagggc	383	<i>miR-130a</i>
<i>miR-130b</i>	cagugcaaugauaauagggc	384	<i>miR-130b</i>
<i>miR-132</i>	uaacagucucacgccauggucg	385	<i>miR-132-1</i>
<i>miR-133a</i>	uuggucccuuacaccagcugu	386	<i>miR-133a-1; miR-133a-2</i>
<i>miR-133b</i>	uuggucccuuacaccagcua	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>	uauggcuuuuauuccuauugug	390	<i>miR-135b</i>
<i>miR-136</i>	acuccauuuuuuuugaugaugga	391	<i>miR-136-1; miR-136-2</i>
<i>miR-137</i>	uaauugcuuaagaauacgcguag	392	<i>miR-137</i>
<i>miR-138</i>	agcugugugugugaauuc	393	<i>miR-138-1; miR-138-2</i>
<i>miR-139</i>	ucuacagugcagugucucu	394	<i>miR-139</i>
<i>miR-140</i>	agugguuuuuaccuauugguag	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>	uguaguguuuccuacuuuauugga	397	<i>miR-142</i>
<i>miR-142-5p</i>	cauaaaguagaauagcacuac	398	<i>miR-142</i>
<i>miR-143</i>	ugagaugaagcacugugucua	399	<i>miR-143-1</i>
<i>miR-144</i>	uacaguauagaugauguacuag	400	<i>miR-144-1; miR-144-2</i>
<i>miR-145</i>	guccaguuuuuccaggaaucuuu	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>	guguguggaaugcuucugc	403	<i>miR-147</i>
<i>miR-148a</i>	ucagugcacuacagaacuuguu	404	<i>miR-148a (miR-148)</i>
<i>miR-148b</i>	ucagugcacuacagaacuuguu	405	<i>miR-148b</i>
<i>miR-149</i>	ucuggcuccgugucucacucc	406	<i>miR-149</i>
<i>miR-150</i>	ucuccaaccuuguaaccagug	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>	uugcauagucacaaaaguga	410	<i>miR-153-1-1; miR-153-1-2; miR-153-2-1; miR-153-2-2</i>
<i>miR-154</i>	uagguuaucgugugccuucg	411	<i>miR-154-1; miR-154-2</i>
<i>miR-154*</i>	aaucuaucacggugaccuauu	412	<i>miR-154-1; miR-154-2</i>
<i>miR-155</i>	uuauugcuaauucgugauagggg	413	<i>miR-155</i>
<i>miR-181a</i>	aacauucaacgcugucggugagu	414	<i>miR-181a</i>
<i>miR-181b</i>	aacauucauugcugucgguguu	415	<i>miR-181b-1; miR-181b-2</i>
<i>miR-181c</i>	aacauucaaccugucggugagu	416	<i>miR-181c</i>
<i>miR-182</i>	uuuggcauugguagaacucaca	417	<i>miR-182; miR-182as</i>
<i>miR-182*</i>	ugguucuaagacuugccaacua	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>	uggagagaaaggcaguuc	421	<i>miR-185-1; miR-185-2</i>
<i>miR-186</i>	caaagaauucuccuuuugggcuu	422	<i>miR-186-1; miR-186-2</i>
<i>miR-187</i>	ucgugucuugugugcagccg	423	<i>miR-187</i>
<i>miR-188</i>	cauccuugcauggugagggu	424	<i>miR-188</i>
<i>miR-189</i>	gugccuacugagcugauaucagu	425	<i>miR-189-1; miR-189-2</i>
<i>miR-190</i>	ugauauguuugauauuuaggu	426	<i>miR-190-1; miR-190-2</i>

ES 2 536 437 T3

<i>miR-191</i>	caacggaaucccaaaagcagcu	427	<i>miR-191-1; miR-191-2</i>
<i>miR-192</i>	cugaccuauugaaugacagcc	428	<i>miR-192</i>
<i>miR-193</i>	aacuggccuacaaagucccag	429	<i>miR-193-1; miR-193-2</i>
<i>miR-194</i>	uguaacagcaacuccaugugga	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>	cccaguguuuagacuauuguuuc	438	<i>miR-199b</i>
<i>miR-200a</i>	uaacacugucugguaacgaugu	439	<i>miR-200a</i>
<i>miR-200b</i>	cucuaauacugccugguaaugaug	440	<i>miR-200b</i>
<i>miR-200c</i>	aaucacugccggguaaugaugga	441	<i>miR-200c</i>
<i>miR-202</i>	agagguaauagggaugggaaga	442	<i>miR-202</i>
<i>miR-203</i>	gugaaauguuuaggaccacuag	443	<i>miR-203</i>
<i>miR-204</i>	uuccuuuugucauccuauugccu	444	<i>miR-204</i>
<i>miR-205</i>	uccuucuuuccaccggagucug	445	<i>miR-205</i>
<i>miR-206</i>	uggaauguuaagggaugugugg	446	<i>miR-206-1; miR-206-2</i>
<i>miR-208</i>	auaagacgagcaaaaagcuugu	447	<i>miR-208</i>
<i>miR-210</i>	cugugcgugugacagcggcug	448	<i>miR-210</i>
<i>miR-211</i>	uuccuuuugucauccuucgccu	449	<i>miR-211</i>
<i>miR-212</i>	uaacagucuccagucacggcc	450	<i>miR-212</i>
<i>miR-213</i>	accaucgaccguugauuguacc	451	<i>miR-213</i>
<i>miR-214</i>	acagcaggcacagacaggcag	452	<i>miR-214</i>
<i>miR-215</i>	augaccuauugaaugacagac	453	<i>miR-215</i>
<i>miR-216</i>	uaaucucagcuggcaacugug	454	<i>miR-216</i>
<i>miR-217</i>	uacugcaucaggaacugauuggau	455	<i>miR-217</i>
<i>miR-218</i>	uugugcuugaucuaaccaugu	456	<i>miR-218-1; miR-218-2</i>
<i>miR-219</i>	ugauuguccaaacgcauuuc	457	<i>miR-219; miR-219-1; miR-219-2</i>
<i>miR-220</i>	ccacaccguauucugacacuuu	458	<i>miR-220</i>
<i>miR-221</i>	agcuacauugucugcugguuuc	459	<i>miR-221</i>
<i>miR-222</i>	agcuacauucuggcuacugggucuc	460	<i>miR-222</i>
<i>miR-223</i>	ugucaguuuugucaaauacccc	461	<i>miR-223</i>
<i>miR-224</i>	caagucacuagugguuccguuuu	462	<i>miR-224</i>
<i>miR-296</i>	agggccccccucaauccugu	463	<i>miR-296</i>
<i>miR-299</i>	ugguuuaccguccacauacau	464	<i>miR-299</i>
<i>miR-301</i>	cagugcaauaguauugucaaagc	465	<i>miR-301</i>
<i>miR-302a</i>	uaagugcuuccauguuuugguga	466	<i>miR-302a</i>
<i>miR-302b*</i>	acuuuaacauggaagugcuuuuc	467	<i>miR-302b</i>
<i>miR-302b</i>	uaagugcuuccauguuuuaguag	468	<i>miR-302b</i>
<i>miR-302c*</i>	uuuaacauggggguaccugcug	469	<i>miR-302c</i>
<i>miR-302c</i>	uaagugcuuccauguuucagugg	470	<i>miR-302c</i>
<i>miR-302d</i>	uaagugcuuccauguuugagugu	471	<i>miR-302d</i>
<i>miR-320</i>	aaaagcuggguugagaggcgaa	472	<i>miR-320</i>
<i>miR-321</i>	uaagccagggauuguggguuc	473	<i>miR-321</i>
<i>miR-323</i>	gcacauuacacggucgaccucu	474	<i>miR-323</i>
<i>miR-324-5p</i>	cgcaucccuagggcuuuggugu	475	<i>miR-324</i>
<i>miR-324-3p</i>	ccacugccccaggugcugcugg	476	<i>miR-324</i>
<i>miR-325</i>	ccuaguagguguccaguaagu	477	<i>miR-325</i>
<i>miR-326</i>	ccucugggcccuuccuccag	478	<i>miR-326</i>
<i>miR-328</i>	cuggccucucugcccuuccgu	479	<i>miR-328</i>
<i>miR-330</i>	gcaaagcacacggccugcagaga	480	<i>miR-330</i>
<i>miR-331</i>	gccccugggcuauccuagaa	481	<i>miR-331</i>
<i>miR-335</i>	ucaagagcaauaacgaaaaugu	482	<i>miR-335</i>
<i>miR-337</i>	uccagcuccuauaugauccuuu	483	<i>miR-337</i>
<i>miR-338</i>	uccagcaucagugauuuuguuga	484	<i>miR-338</i>
<i>miR-339</i>	ucccuguccuccaggagcuca	485	<i>miR-339</i>
<i>miR-340</i>	uccgucucaguuaucuuuauagcc	486	<i>miR-340</i>

<i>miR-342</i>	ucucacacagaaucgcacccguc	487	<i>miR-342</i>
<i>miR-345</i>	ugcugacuccuaguccagggc	488	<i>miR-345</i>
<i>miR-346</i>	ugucugccccgaugccugccucu	489	<i>miR-346</i>
<i>miR-367</i>	aauugcacuuuagcaugguga	490	<i>miR-367</i>
<i>miR-368</i>	acauagaggaaauuccacguuu	491	<i>miR-368</i>
<i>miR-369</i>	aaauaauacaugguugaucuuu	492	<i>miR-369</i>
<i>miR-370</i>	gccugcugggguggaacugg	493	<i>miR-370</i>
<i>miR-371</i>	gugccgccaucuuuugagugu	494	<i>miR-371</i>
<i>miR-372</i>	aaagugcugcgacauuugagcgu	495	<i>miR-372</i>
<i>miR-373*</i>	acucaaaauggggggcgcuucc	496	<i>miR-373</i>
<i>miR-373</i>	gaagugcuucgauuuuggggugu	497	<i>miR-373</i>
<i>miR-374</i>	uuauaauacaaccugauaagug	498	<i>miR-374</i>

5 La presente invención abarca métodos para diagnosticar si un sujeto tiene cáncer de estómago, que comprenden medir los niveles de un grupo de productos génicos de miR que consisten en miR-223, miR-21, miR-103-2, miR-136, miR-125b-2, miR-103-1, miR-222, miR-212 prec, miR-125b-1, miR-100, miR-92-1, miR-96, miR-192, miR-23a, miR-215, miR-7-2, miR-138-2, miR-99b, miR-33b, miR-218-2, miR-92-2, miR-25, miR-191, miR-221, miR-214, miR-107, miR-24-1 y miR-24-2 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

10 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.

15 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.

20 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.

25 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.

30 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.

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.

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 ^3H , ^{32}P , ^{33}P , ^{14}C o ^{35}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}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}P con una actividad específica bastante mayor de 10^8 cpm/microgramo. Después puede realizarse detección autorradiográfica de la hibridación exponiendo los filtros hibridados a película fotográfica. La exploración densitométrica de las películas fotográficas expuestas a los filtros hibridados proporciona una

medición precisa de los niveles de transcrito génico de miR. Usando otro enfoque, los niveles de transcrito génico de miR pueden cuantificarse por sistemas de formación de imágenes computarizada, tales como el Phosphorimager Molecular Dynamics 400-B 2D disponible de Amersham Biosciences, Piscataway, NJ.

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

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

25 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.

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

35 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.

40 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.

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

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 o adverso), en una muestra de ensayo del sujeto. De acuerdo con estos métodos, una alteración del nivel de un producto génico de miR que está asociado con un pronóstico particular en la muestra de ensayo, en comparación con el nivel de un producto génico de miR correspondiente en una muestra de control, es indicativa de que el sujeto tiene un cáncer sólido con un pronóstico particular. El producto génico de miR puede asociarse con un pronóstico adverso (es decir, negativo). 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, let7a-2, let7a-3, let-7d, miR-122a, miR-191, miR-206, miR-210, let-7i, miR-009-1 (miR131-1), miR-34 (miR-170), miR-102 (miR-29b), miR-123 (miR-126), miR-140-as, miR-125a, miR-194, miR-204, miR-213, let-7f-2, miR-101, miR-128b, miR-136, miR-143, miR-149, miR-191, miR-196-1, miR-196-2, miR-202, miR-103-1 o miR-30c. Como alternativa, el 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).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5 Por ejemplo, los vectores lentivirales pueden 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
10 cápsida de serotipo 5 para producir un vector de AAV 2/5. Las técnicas para construir vectores de AAV que expresan diferentes serotipos de proteínas de la cápsida están dentro de la experiencia de la técnica; véase, por ejemplo, Rabinowitz, J. E., *et al.* (2002), *J. Virol.* 76: 791-801.

15 La selección de vectores virales recombinantes, métodos para insertar secuencias de ácido nucleico para expresar ARN en el vector, métodos para suministrar el vector viral a las células de interés y recuperación de los productos de ARN expresados están dentro de la experiencia de la técnica. Véase, por ejemplo, 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.

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

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

Como alternativa, 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).

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

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

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

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

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

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

5 El ARNip útil en los presentes métodos comprende ARN bicatenario corto de aproximadamente 17 nucleótidos a aproximadamente 29 nucleótidos de longitud, preferentemente de aproximadamente 19 a aproximadamente 25 nucleótidos de longitud. El ARNip comprende una cadena de ARN con sentido y una cadena de ARN antisentido complementaria, hibridadas entre sí por interacción de formación de pares de bases de Watson-Crick convencionales (en lo sucesivo en la presente memoria "con formación de pares de bases"). La cadena con sentido
10 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
15 idéntica a la secuencia diana, o que difiere de la secuencia diana en uno o dos nucleótidos. Las cadenas con sentido y antisentido del ARNip pueden comprender dos moléculas de ARN monocatenarias, complementarias, o pueden comprender una única molécula en la que dos partes complementarias forman pares de bases y están ligadas covalentemente por un área de "horquilla" monocatenaria.

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

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

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

40 La expresión de un gen de miR dado también puede inhibirse por un ácido nucleico antisentido. Como se usa en la presente memoria, un "ácido nucleico antisentido" se refiere a una molécula de ácido nucleico que se une a ARN diana por medio de interacciones de ARN-ARN, ARN-ADN o ARN-ácido peptidonucleico, que alteran la actividad del ARN diana. Son ácidos nucleicos antisentido adecuados para su uso en los presentes métodos ácidos nucleicos monocatenarios (por ejemplo, ARN, ADN, quimeras de ARN-ADN, ácido peptidonucleico (PNA)) que generalmente comprenden una secuencia de ácido nucleico complementaria de una secuencia de ácido nucleico contigua en un producto génico de miR. El ácido nucleico antisentido puede comprender una secuencia de ácido nucleico que es 50-100 % complementaria, 75-100 % complementaria o 95-100 % complementaria de una secuencia de ácido nucleico contigua en un producto génico de miR. 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.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Por ejemplo, las células pueden transfectarse con un compuesto de transferencia liposómico, por ejemplo, DOTAP (N-[1-(2,3-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/10⁵ células. Por ejemplo, puede usarse una relación de aproximadamente 0,5 microgramos de vector plasmídico en 3 microgramos de DOTAP por cada 10⁵ 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; policationes (por ejemplo, polilisina) y liposomas.

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

10 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.

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

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

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

35 Los restos inhibidores de opsonización adecuados para modificar liposomas son preferentemente polímeros solubles en agua con un peso molecular medio en número de aproximadamente 500 a aproximadamente 40.000 Dalton, y más preferentemente de aproximadamente 2.000 a aproximadamente 20.000 Dalton. Dichos polímeros incluyen derivados de polietilenglicol (PEG) o polipropilenglicol (PPG); por ejemplo, metoxi PEG o PPG y estearato de PEG o PPG; polímeros sintéticos, tales como poli(acrilamida) o poli(N-vinil pirrolidona); poliamidoaminas lineales, ramificadas o dendríméricas; ácidos poli(acrílicos); 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 alginico, 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".

50 El resto inhibidor de la opsonización puede estar unido a la membrana del liposoma por una cualquiera de numerosas técnicas bien conocidas. Por ejemplo, un éster de N-hidroxisuccinimida de PEG puede estar unido a un anclaje soluble en lípidos de fosfatidiletanolamina, y después unido a una membrana. De forma similar, un polímero de dextrano puede derivatizarse con un anclaje soluble en lípidos de estearilamina mediante aminación reductora usando Na(CN)BH₃ y una mezcla de disolvente, tal como tetrahidrofurano y agua en una relación 30:12 a 60 °C.

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

compuestos de inhibición de la expresión génica de miR (o ácidos nucleicos que comprenden secuencias que los codifican) a células tumorales.

5 Los productos génicos de miR o compuestos de inhibición de la expresión génica de miR pueden formularse como composiciones farmacéuticas, denominadas en ocasiones “medicamentos”, antes de administrarlos a un sujeto, de acuerdo con técnicas conocidas en este campo. En consecuencia, 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.

15 Las composiciones farmacéuticas pueden comprender al menos un compuesto de inhibición de la expresión de miR. El al menos un compuesto de inhibición de la expresión génica de miR puede ser específico para un gen de miR cuya expresión es mayor en células de cáncer sólido que en células de control. El compuesto de inhibición de la expresión génica de miR es específico para uno o más productos génicos de miR seleccionados del grupo que consiste en miR-21, miR-17-5p, miR-191, miR-29b-2, miR-223, miR-128b, miR-199a-1, 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.

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

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

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

40 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.

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

55 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.

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

También se desvelan métodos para identificar un inhibidor de tumorigénesis, que comprenden proporcionar un agente de ensayo a una célula y medir el nivel de al menos un producto génico de miR en la célula. El método 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 tumorigénesis. 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 proporcione el agente, en relación con una célula de control adecuada (por ejemplo, no se proporciona agente) es indicativa de que el agente de ensayo es un inhibidor de tumorigénesis. 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/NaH₂PO₄ 60 mM · H₂O/EDTA 8 mM, pH 7,4)/formamida 30 % a 25 °C durante 18 h, se lavaron en TNT 0,75x (Tris-HCl/NaCl/Tween 20) a 37 °C durante 40 minutos, y se procesaron usando detección directa en los transcritos marcados con biotina por conjugado de estreptavidina-Alexa647 (Molecular Probes). Los portaobjetos procesados se exploraron usando un explorador de microseries (GenePix Pro, Axon), con el láser ajustado a 635 nm, a ajustes de PMT fijos y una resolución de exploración de 10 mm. Los datos se confirmaron por transferencia de Northern como se describe (Calin, G. A., *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 101: 11755-11760 (2004); Iorio, M. V., *et al.*, Cancer Res. 65: 7065-7070 (2005)).

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

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

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

Análisis computacional

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

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

Estadística

La comparación de cánceres combinados/tejido normal se realizó usando un número reducido de muestras de pulmón (80 muestras de cáncer y 40 normales), para equilibrar los diferentes tejidos numéricamente, produciendo un total de 404 muestras. Para análisis estadístico, se retuvieron 137 miR, cuyos valores de expresión estaban por encima de 256 (valor umbral) en al menos 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.

Resultados

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

20 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.

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 17	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

ES 2 536 437 T3

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.

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	-1,734	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 138	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.

5 **Resultados**

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
Mama	15	12	0,08
Colon	21	1	0,09
Pulmón	35	3	0,31
Páncreas	55	2	0,02
Próstata	39	6	0,11
Estómago	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.

20

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-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). Este árbol claramente muestra qué miARN están asociados con un histotipo de cáncer particular.

10 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:

Predicciones de diana de oncogén y supresor de tumores

30 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/, o como se indica por OMIM en www.ncbi.nlm.nih.gov.

Ensayos in vitro de diana

55 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).

5

Transferencia de Western para RB1

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).

10

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).

15

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)).

20

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.

25

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 Johnson *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 cáncer sólido de miARN descrito en la presente memoria.

30

35

40

45

50

55

60

65

70

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

Gen de miARN	Nombre del gen	Descripción del gen
miR-26a, miR-146	ABL2	homólogo de oncogén viral de leucemia murina de Abelson v-abl 2 (arg, gen relacionado con Abelson)
miR-107	AF5q31	gen fusionado con ALL1 de 5q31
miR-20, miR-125b	AKT3	homólogo de oncogén viral de timoma murino v-akt 3
miR-26a, miR-155 miR-125b	APC	poliposis adenomatosa de colon
miR-26a, miR-218	ARHGEF12	factor de intercambio de nucleótidos de guanina de RHO (GEF) 12 (LARG)
miR-107, miR-221	ARNT	translocador nuclear de receptores de hidrocarburos de arilo
miR-192	ATF1	factor de transcripción activador 1
miR-26a	ATM	ataxia telangiectasia mutada (incluye grupos de complementación A, C y D)
miR-24	AXL	tirosina quinasa receptora de AXL
miR-26a, miR-107, miR-146, miR-155 miR-138, miR-92	BCL11A	CLL de linfocitos B/linfoma 11A
miR-20	BCL11B	CLL de linfocitos B/linfoma 11B (CTIP2)
miR-21	BCL2	CLL de linfocitos B/linfoma 2
miR-26a, miR-26a, miR-20,	BCL6	CLL de linfocitos B/linfoma 6 (proteína de dedo de cinc 51)
	BCL9	CLL de linfocitos B/linfoma 9
miR-26a, miR-223, miR-221, miR-125b	CBFB	subunidad beta del factor de unión al núcleo
miR-218	CCDC6	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,	MAF	homólogo del oncogén de fibrosarcoma musculoponeurótico (aviar) v-
miR-92		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 mielode/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,	MYBL1	tipo homólogo de oncogén viral de mieloblastosis aviar v-myb 1
miR-221, miR-155, miR-218		
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,	PHOX28	homeocaja de tipo emparejado 2b
miR-155	P/CALM	proteína de ensamblaje de clatrina de unión a fosfatidilinositol (CALM)
miR-24, miR-26a	PIM1	oncogén pim-1
miR-24, miR-26a, miR-21,	PLAG1	gen de adenoma pleiomórfico 1
miR-107, miR-20, miR-155		
miR-218	RAB8A	RAB8A, miembro de la familia de oncogén RAS
miR-24, miR-221	RALA	homólogo A del oncogén viral de leucemia de simio v-ral (relacionado con ras)
miR-138	RARA	receptor de ácido retinoico, alfa
miR-20, miR-192	RB1	retinoblastoma 1 (incluyendo osteosarcoma)
miR-20	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,	SKI	homólogo de oncogén viral de sarcoma aviar v-ski
miR-218		
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 o presentados por OMIM en 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

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

10

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

15

<130> 1-28349

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

20

<150> PCT/US07/000159
<151> 03-01-2007

25

<150> 60/756.585
<151> 05-01-2006

<160> 498

<170> PatentIn versión 3.5

30

<210> 1
<211> 90
<212> ARN
<213> *Homo sapiens*

35

<400> 1

cacuguggga ugagguagua gguuguauag uuuuaggguc acaccacca cugggagaua 60

acuauacaau cuacugucuu uccuaacgug 90

40

<210> 2
<211> 72
<212> ARN
<213> *Homo sapiens*

45

<400> 2

agguugaggu aguagguugu auaguuuaga auuacaucuaa gggagauaac uguacagccu 60

ccuagcuuuc cu 72

	<210> 3 <211> 74 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
5	<400> 3		
	gggugaggua guagguugua uaguuuuggg cucugcccug cuaugggaua acuauacaau	60	
	cuacugucuu uccu	74	
10	<210> 4 <211> 107 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
15	<400> 4		
	gugacugcau gcucccaggu ugagguagua gguuguauag uuuaagaua cacaagggag	60	
	auaacugua acgcccuag cuuuccuugg gucuugcacu aaacaac	107	
20	<210> 5 <211> 85 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
25	<400> 5		
	ggcgggguga gguaguaggu ugugugguuu cagggcagug auguugcccc ucggaagaua	60	
	acuauacaac cuacugccuu ccug	85	
30	<210> 6 <211> 84 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 6		
	gcauccgggu ugagguagua gguuguauag uuuaagaua caccugggg guuaacugua	60	
35	caaccuucua gcuuuccuug gagc	84	
40	<210> 7 <211> 87 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 7		
	ccuaggaaga gguaguaggu ugcauaguuu uagggcaggg auuuugccca caaggaggua	60	
45	acuauacgac cugcugccuu ucuuagg	87	
50	<210> 8 <211> 85 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 8		

ES 2 536 437 T3

	cuaggaagag guaguaguuu gcauaguuu agggcaaaga uuuugcccac aaguaguag	60
	cuauacgacc ugcagccuuu uguag	85
5	<210> 9 <211> 85 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 9	
	cuggcugagg uaguaguuuu ugcuguuugu cggguuguga cauugcccgc uguggagaua	60
10	acugcgcaag cuacugccuu gcuag	85
15	<210> 10 <211> 79 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 10	
	ccggggcuga gguaggaggu uguauaguug aggaggacac ccaaggagau cacuauacgg	60
20	ccuccuagcu uccccagg	79
25	<210> 11 <211> 87 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 11	
	ucagagugag guaguaguuu guauaguugu gggguaguga uuuuaccug uucaggagau	60
30	aacuauaca ucuaaugccu ucccuga	87
35	<210> 12 <211> 89 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 12	
	cugugggaug agguaguaga uuguauaguu guggguagu gauuuacc uguucaggag	60
40	auaacuauac aaucuauugc cuuccuga	89
45	<210> 13 <211> 85 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 13	
	cugugggaug agguaguaga uuguauaguu uuagggucau accccaucuu ggagauaacu	60
	auacagucua cugucuucc cacgg	85
	<210> 14 <211> 108	

ES 2 536 437 T3

	<212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 14		
5		uugccugauu ccaggcugag guaguaguuu guacaguug agggucuaug auaccacccg	60
		guacaggaga uaacuguaca ggcacugcc uugccaggaa cagcgcgc	108
	<210> 15 <211> 85 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
10			
	<400> 15		
		cuggcugagg uaguaguug ugcuguuggu cggguuguga cauugcccgc uguggagaua	60
15		acugcgcaag cuacugccuu gcuag	85
	<210> 16 <211> 85 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
20			
	<400> 16		
		accuacucag aguacauacu ucuuuangua cccauaugaa cauacaugc uauggaangu	60
		aaagaaguau guauuuugg uaggc	85
25			
	<210> 17 <211> 108 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
30			
	<400> 17		
		cagcuaaaa cuuaguaaa ccuacucaga guacauacuu cuuuanguac ccauugaac	60
		auacaauagcu auggaangua aagaaguug uauuuuuggu aggcaaa	108
35			
	<210> 18 <211> 85 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
40			
	<400> 18		
		gccugcuugg gaaacauacu ucuuuauaug cccauaugga ccugcuaagc uauggaangu	60
		aaagaaguau guaucucagg ccggg	85
45			
	<210> 19 <211> 71 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
50			
	<400> 19		

	ugggaaacau acuucuuuau augcccauau ggaccugcua agcuauaggaa uguaaagaag	60
	uanguaucuc a	71
5	<210> 20 <211> 85 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 20	
	accuacucag aguacauacu ucuuuuugua cccauaugaa cauacaaugc uauaggaaugu	60
10	aaagaaguau guauuuuugg uaggc	85
15	<210> 21 <211> 108 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 21	
	uggauguugg ccuaguucug uguggaagac uagugauuuu guuguuuua gauaacuaaa	60
20	ucgacaacaa aucacagucu gccauauggc acaggccaug ccucuaca	108
25	<210> 22 <211> 110 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 22	
	uuggauguug gccuaguucu guguggaaga cuagugauuu uguuguuuu agauaacuaa	60
30	aucgacaaca aaucacaguc ugccauaugg cacaggccau gccucuacag	110
35	<210> 23 <211> 110 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 23	
	cuggauacag aguggaccgg cuggccccaau cuggaagacu agugauuuug uuguugucu	60
40	acugcgcuca acaacaaauc ccagucuacc uaauggugcc agccaucgca	110
45	<210> 24 <211> 110 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 24	
	agauuagagu ggcugugguc uagugcugug uggaagacua gugauuuugu uguucugaug	60
50	uacuacgaca acaagucaca gccggccuca uagcgcagac ucccuucgac	110
	<210> 25 <211> 89 <212> ARN	

ES 2 536 437 T3

	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 25		
	cgggguuggu uguuauuuu gguaucuaag cuguaugagu gguguggagu cuucauaaag	60	
5	cuagauaacc gaaaguaaa auaaccca	89	
	<210> 26		
	<211> 87		
	<212> ARN		
10	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 26		
	ggaagcgagu uguuauuuu gguaucuaag cuguaugagu guauuggucu ucauaaagcu	60	
	agauaaccga aaguaaaaac uccuuc	87	
15			
	<210> 27		
	<211> 90		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
20	<400> 27		
	ggaggcccg uucucucuuu gguaucuaag cuguaugagu gccacagagc cgucuaaag	60	
	cuagauaacc gaaaguagaa augauucua	90	
25			
	<210> 28		
	<211> 110		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
30	<400> 28		
	gaucugucug ucuucugua auaccugua gaucgaaau uguguaagga auuuugggu	60	
	cacaaauucg uaucuagggg aauauguagu ugacuaaac acuccgcucu	110	
	<210> 29		
	<211> 110		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
35	<400> 29		
	ccagagguug uaacguugc uauauauacc cuguaagaacc gaauuugugu gguauccgua	60	
	uagucacaga uucgauucua ggggaauua uggucgaugc aaaaacuca	110	
40			
	<210> 30		
	<211> 108		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
45	<400> 30		
	gcgcgaaugu guguuuuuu aaaaauaac cuuggagua aguagcagca cauaugguu	60	
	uguggauuuu gaaaggguc aggccauuu gugcugccuc aaaaauac	108	
50			
	<210> 31		

ES 2 536 437 T3

	<211> 83 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
5	<400> 31		
	ccuuggagua aaguagcagc acauaauggu uuguggauuu ugaaaaggug caggccauau	60	
	ugugcugccu caaaaauaca agg	83	
10	<210> 32 <211> 64 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
15	<400> 32		
	cuguagcagc acaucauggu uuacaugcua cagucaagau gcgaaucuu auuugcugcu	60	
	cuag	64	
20	<210> 33 <211> 98 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 33		
	uugaggccuu aaaguacugu agcagcacau caugguuuac augcuacagu caaugcga	60	
25	aucauuuuu gcugcucuag aaauuaagg aaaucau	98	
30	<210> 34 <211> 89 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 34		
	gucagcagug ccuagcagc acguaaaauu uggcguaag auucuaaaau uaucuccagu	60	
	auaaacugug cugcugaagu aagguagc	89	
35	<210> 35 <211> 81 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
40	<400> 35		
	guuccacucu agcagcacgu aaauauuggc guagugaaau auauuuaaa caccauuuu	60	
	acugugcugc uuuaguguga c	81	
45	<210> 36 <211> 81 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
50	<400> 36		

	gcagugccuu agcagcacgu aaauauuggc guuaagauuc uaaaauuuc uccaguauua	60
	acugugcugc ugaaguaagg u	81
5	<210> 37 <211> 84 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 37	
	gucagaauaa ugucaaagug cuuacagugc agguagugau augugcaucu acugcaguga	60
10	aggcacuugu agcauuauagg ugac	84
15	<210> 38 <211> 71 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 38	
	uguucuaagg ugcaucuagu gcagauagug aaguagauua gcaucuacug cccuaagugc	60
20	uccuucuggc a	71
25	<210> 39 <211> 81 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 39	
	uuuuuguucu aaggugcauc uagugcagau agugaaguag auuagcaucu acugcccuaa	60
30	gugcuccuuc uggcauaaga a	81
35	<210> 40 <211> 82 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 40	
	gcaguccucu guuaguuuug cauaguugca cuacaagaag aauguaguug ugcaaaucua	60
40	ugcaaaaacug augguggccu gc	82
45	<210> 41 <211> 80 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 41	
	caguccucug uuaguuuugc auaguugcac uacaagaaga auguaguugu gcaaaucua	60
50	gcaaaaacuga ugguggccug	80
	<210> 42 <211> 87 <212> ARN	

ES 2 536 437 T3

	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 42	
	cacuguucua ugguuaguuu ugcagguuug cauccagcug ugugauauuc ugcugugcaa	60
5	auccaugcaa aacugacugu gguagug	87
	<210> 43	
	<211> 96	
	<212> ARN	
10	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 43	
	acaungcuac uuacaauuag uuuugcaggu uugcauuuca gcgauauau guauaugugg	60
	cugugcaaa ccaugcaaaa cugauuguga uaaugu	96
15	<210> 44	
	<211> 80	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
20	<400> 44	
	uucuaugguu aguuuugcag guuugcaucc agcuguguga uauucugcug ugcaaaucce	60
	ugcaaaaacug acugugguag	80
25	<210> 45	
	<211> 81	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
30	<400> 45	
	uuacaauuag uuuugcaggu uugcauuuca gcgauauau guauaugugg cugugcaaa	60
	ccaugcaaaa cugauuguga u	81
35	<210> 46	
	<211> 71	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
40	<400> 46	
	guagcacuaa agugcuuua gugcagguag uguuuaguua ucuacugcau uaugagcacu	60
	uaaaguacug c	71
45	<210> 47	
	<211> 72	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
50	<400> 47	
	ugucggguag cuuauacagac ugauguugac uguugaaucu cauggcaaca ccagucgaug	60
	ggcugucuga ca	72

ES 2 536 437 T3

	<210> 48			
	<211> 81			
	<212> ARN			
	<213> <i>Homo sapiens</i>			
5	<400> 48			
	accuugucgg guagcuuau	agacugaugu ugacuguuga	aucucauggc aacaccaguc	60
	gaugggcugu cugacauuu	g		81
10	<210> 49			
	<211> 85			
	<212> ARN			
	<213> <i>Homo sapiens</i>			
15	<400> 49			
	ggcugagccg caguaguucu	ucaguggcaa gcuuuauguc	cugaccagc uaaagcugcc	60
	aguugaagaa cuguugcccu	cugcc		85
20	<210> 50			
	<211> 73			
	<212> ARN			
	<213> <i>Homo sapiens</i>			
25	<400> 50			
	ggccggcugg gguuccugg	gaugggauuu gcuuccuguc	acaaucaca uugccaggga	60
	uuuccaaccg acc			73
30	<210> 51			
	<211> 97			
	<212> ARN			
	<213> <i>Homo sapiens</i>			
	<400> 51			
	cucaggugcu cuggcugcu	ggguuccugg caugcugauu	ugugacuuaa gauuzaaau	60
35	acauugccag ggauuaccac	gcaaccacga ccuuggc		97
40	<210> 52			
	<211> 81			
	<212> ARN			
	<213> <i>Homo sapiens</i>			
	<400> 52			
	ccacggccgg cugggggucc	ugggggauggg auuugcuucc	ugucacaaau cacauugcca	60
45	gggauuucca accgaccug	a		81
50	<210> 53			
	<211> 68			
	<212> ARN			
	<213> <i>Homo sapiens</i>			
	<400> 53			

	cuccggugcc uacugagcug auaucaguuc ucauuuuaca cacuggcuca guucagcagg	60
	aacaggag	68
5	<210> 54 <211> 73 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
10	<400> 54 cucugccucc cgugccuacu gagcugaaac acaguugguu uguguaacacu ggcucaguuc	60
	agcaggaaca ggg	73
15	<210> 55 <211> 81 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 55 cccugggcuc ugccucccgu gccuacugag cugaaacaca guugguuugu guacacuggc	60
20	ucaguucagc aggaacaggg g	81
25	<210> 56 <211> 71 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 56 cccuccggug ccuacugagc ugauaucagu ucucauuuuu cacacuggcu caguucagca	60
30	ggaacagcau c	71
35	<210> 57 <211> 84 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 57 ggccaguguu gagagggcga gacuugggca auugcuggac gcugcccugg gcauugcacu	60
40	ugucucgguc ugacagugcc ggcc	84
45	<210> 58 <211> 86 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 58 aggccguggc cucguucaag uaauccagga uaggcugugc aggucccau ggccuauuu	60
50	gguaacuugc acggggacgc gggccu	86
	<210> 59 <211> 77	

ES 2 536 437 T3

	<212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
5	<400> 59	guggccucgu ucaaguaauc caggauaggc ugugcagguc ccaaugggcc uauucuuggu	60
		uacuugcacg gggacgc	77
10	<210> 60 <211> 84 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 60	ggcuguggcu ggauucaagu aauccaggau aggcuguuuc caucugugag gccuauucuu	60
15		gauuacuugu uucuggaggc agcu	84
20	<210> 61 <211> 77 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 61	ccgggaccca guucaaguaa uucaggauag guugugugcu guccagccug uucuccauua	60
25		cuuggcucgg ggaccgg	77
30	<210> 62 <211> 78 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 62	cugaggagca gggcuuagcu gcuugugagc aggguccaca ccaagucgug uucacagugg	60
		cuaaguuccg cccccag	78
35	<210> 63 <211> 73 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
40	<400> 63	aggugcagag cuuagcugau uggugaacag ugauugguuu ccgcuuuguu cacaguggcu	60
		aaguucugca ccu	73
45	<210> 64 <211> 97 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
50	<400> 64		

ES 2 536 437 T3

	accucucuaa caaggugcag agcuuagcug auuggugaac agugauuggu uuccgcuuug	60
	uucacagugg cuaaguucug caccugaaga gaaggug	97
5	<210> 65 <211> 80 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 65	
	ccugaggagc agggcuuagc ugcuugugag caggguccac accaagucgu guccacagug	60
10	gcuaaguucc gccccccagg	80
15	<210> 66 <211> 86 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 66	
	gguccuugcc cucaaggagc ucacagucua uugaguuacc uuucugacuu ucccacuaga	60
20	uugugagcuc cuggagggca ggcacu	86
25	<210> 67 <211> 108 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 67	
	ccuucuguga ccccuuagag gaugacugau uucuuuuggu guucagaguc aauuaauuu	60
30	ucuagcacca ucugaaaucg guuaaauga uuggggaaga gcaccaug	108
35	<210> 68 <211> 64 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 68	
	augacugauu ucuuuuggug uucagaguca auuaauuuu cuagcaccuu cugaaaucgg	60
40	uuau	64
	<210> 69 <211> 81 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
45	<400> 69	
	cuucaggaag cugguuucau auggugguuu agauuuuuu agugauuguc uagcaccuu	60
50	ugaaaucagu guucuugggg g	81
	<210> 70 <211> 81 <212> ARN	

ES 2 536 437 T3

	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 70	
	cuucuggaag cugguuucac augguggcuu agauuuuucc aucuuuguau cuagcaccan	60
5	uugaaucag uguuuuagga g	81
	<210> 71	
	<211> 110	
	<212> ARN	
10	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 71	
	accacuggcc caucucuuc acagggcugac cgauuucucc ugguguucag agucuguuuu	60
15	ugucuagcac cauugaaau cgguaugau guagggggaa aagcagcagc	110
	<210> 72	
	<211> 71	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
20	<400> 72	
	gcgacuguaa acauccucga cuggaagcug ugaagccaca gaugggcuuu cagucggaug	60
	uuugcagcug c	71
25	<210> 73	
	<211> 60	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
30	<400> 73	
	auguaacau ccuacacuca gcuguaauac auggauuggc ugggaggugg auguuuacgu	60
	<210> 74	
	<211> 88	
35	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 74	
	accaaguuuc aguucaugua acauccuac acucagcugu auacaugga uggcuggga	60
40	gguggauguu uacuucagcu gacuugga	88
	<210> 75	
	<211> 72	
	<212> ARN	
45	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 75	
	agauacugua acauccuac acucucagcu guggaaagua agaaagcugg gagaaggcug	60
	uuuacucuuu cu	72
50	<210> 76	
	<211> 70	
	<212> ARN	

ES 2 536 437 T3

	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 76	
	guuguuguaa acauccccga cuggaagcug uaagacacag cuagcuuuc agucagaugu	60
5	uugcugcuac	70
	<210> 77	
	<211> 64	
10	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 77	
	cuguaaacau ccuugacugg aagcuguaag gugnuacagag gagcuuucag ucggauguuu	60
15	acag	64
	<210> 78	
	<211> 71	
	<212> ARN	
20	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 78	
	ggagaggagg caagaugcug gcauagcugu ugaacuggga accugcuau ccaacauuu	60
	gccaucuuuc c	71
25	<210> 79	
	<211> 70	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
30	<400> 79	
	ggagauuuug cacauuacua aguugcaugu ugucacggcc ucaaugcau uuagugugug	60
	ugauuuuuuc	70
35	<210> 80	
	<211> 110	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
40	<400> 80	
	gggggcccag agaggcgggc ggccccgcgg ugcauugcug uugcauugca cgugugugag	60
	gcgggugcag ugccucggca gugcagcccc gagccggccc cuggcaeccac	110
45	<210> 81	
	<211> 88	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 81	

	accaaguuc aguucaugua aacauccuac acucagcugu aaucacugga uggcuggga	60
	gguggauguu uacuucagcu gacuugga	88
5	<210> 82 <211> 69 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 82	
	cuguggugca uuguaguugc auugcauguu cuggugguac ccaugcaaug uuuccacagu	60
10	gcaucacag	69
	<210> 83 <211> 110 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
15	<400> 83	
	ggccagcugu gaguguuucu uggcagugu cuuagcuggu uguugugagc aauguaagg	60
	aagcaaucag caaguauacu gcccuagaag ugcugcacgu uguggggccc	110
20	<210> 84 <211> 84 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
25	<400> 84	
	gugcucgguu uguaggcagu gucauuagcu gauuguacug uggugguuac aaucacuaac	60
	uccacugcca ucaaaacaag gcac	84
30	<210> 85 <211> 77 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
35	<400> 85	
	agucuaguua cuaggcagug uaguuagcug auugcuaaua guaccaauca cuaaccacac	60
	ggccagguaa aaagauu	77
40	<210> 86 <211> 82 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
45	<400> 86	
	ucagaauau gucaaagugc uuacagugca gguagugaua ugugcaucua cugcagugaa	60
	ggcacuugua gcauuuggu ga	82
	<210> 87 <211> 78	

	<212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
5	<400> 87	cuuucuacac agguugggau cggugcaau gcuguguuuc uguaugguau ugcacuuguc	60
		ccggccuguu gaguuugg	78
10	<210> 88 <211> 75 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 88	ucaucccugg guggggauuu guugcauac uuguguucua uauaaaguau ugcacuuguc	60
15		ccggccugug gaaga	75
20	<210> 89 <211> 80 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 89	cuggggguc caaagugcug uucgugcagg uagugugauu acccaaccua cugcugagcu	60
25		agcacuuccc gagccccgg	80
30	<210> 90 <211> 81 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 90	aacacagugg gcacucaaua aaugucuguu gaauugaaau gcguuacauu caacggguau	60
35		uuauugagca cccacucugu g	81
40	<210> 91 <211> 78 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 91	uggccgauuu uggcacuagc acuuuuugc uugugucucu ccgcucugag caucaugug	60
45		cagugccaau augggaaa	78
50	<210> 92 <211> 80 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 92		

ES 2 536 437 T3

	gugagcgacu guaaacaucc ucgacuggaa gcugugaagc cacagauggg cuuucagucg	60
	gauguuugca gcugccuacu	80
5	<210> 93 <211> 80 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 93	
	gugagguagu aaguuguauu guuguggggu agggauauua ggccccaauu agaagauaac	60
10	uauacaacuu acuacuuucc	80
	<210> 94 <211> 70 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
15	<400> 94	
	ggcaccacc cguagaaccg accuugcggg gccuucgccg cacacaagcu cgugucugug	60
20	gguccguguc	70
	<210> 95 <211> 81 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
25	<400> 95	
	cccauuggca uaaaccgua gauccgaucu uguggugaag uggaccgcac aagcucgcuu	60
30	cuaugggucu gugucagugu g	81
	<210> 96 <211> 108 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
35	<400> 96	
	aagagagaag auauugaggc cuguugccac aaaccgugag auccgaacuu gugguauuag	60
	uccgcacaag cuuguaucua uagguaugug ucuguuaggc aaucucac	108
40	<210> 97 <211> 80 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 97	
45	ccuguugcca caaaccgua gauccgaacu ugugguauua guccgcacaa gcuuguaucu	60
	auagguaugu gucuguuagg	80
50	<210> 98 <211> 110 <212> ARN	

ES 2 536 437 T3

	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 98		
	aggcugcccu ggcucaguua ucacagugcu gaugcugucu auucuaaagg uacaguacug	60	
5	ugauaacuga aggauggcag ccaucuuacc uuccaucaga ggagccucac	110	
	<210> 99		
	<211> 57		
	<212> ARN		
10	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 99		
	ucaguuaucagugcugau gcuguccauu cuaaagguac aguacuguga uaacuga	57	
15	<210> 100		
	<211> 75		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
20	<400> 100		
	ugcccuggcu caguuauca agugcugaug cugucuauuc uaaagguaca guacugugau	60	
	aacugaagga uggca	75	
	<210> 101		
25	<211> 79		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 101		
30	acuguccuuu uucgguuauc augguaccga ugcuguaauu cugaaaggua caguacugug	60	
	auaacugaag aaugguggu	79	
	<210> 102		
	<211> 75		
35	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 102		
	uguccuuuuu cgguuaucau gguaccgaug cuguauaucu gaaagguaca guacugugau	60	
40	aacugaagaa uggug	75	
	<210> 103		
	<211> 81		
	<212> ARN		
45	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 103		
	cuucuggaag cugguuucac augguggcuu agauuuuucc aucuuuguau cuagcaccu	60	
	uugaaaucag uguuuuagga g	81	
50	<210> 104		
	<211> 81		

ES 2 536 437 T3

	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
5	<400> 104		
	cuucaggaag cugguuucau auggugguuu agauuuuuuu agugauuguc uagcaccauu	60	
	ugaaaucagu guucuugggg g	81	
10	<210> 105		
	<211> 78		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 105		
	uugugcuuuc agcuucuuaa cagugcugcc uuguagcauu caggucaagc aacauuguac	60	
15	agggcuauga aagaacca	78	
20	<210> 106		
	<211> 78		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 106		
	uacugcccuc ggcuuuuuaa cagugcugcc uuguugcaua uggaucaagc agcauuguac	60	
25	agggcuauga aggcauug	78	
30	<210> 107		
	<211> 78		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 107		
	aaaugucaga cagcccaucg acugguguuu ccaugagauu caacagucaa caucagucug	60	
35	auaagcuacc cgacaagg	78	
40	<210> 108		
	<211> 81		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 108		
	ugugcaucgu ggucaaaugc ucagacuccu gugguggcug cucaugcacc acggauguuu	60	
45	gagcaugugc uacggugucu a	81	
50	<210> 109		
	<211> 81		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 109		

	ugugcaucgu ggucaaaugc ucagacuccu gugguggcug cuuaugcacc acggauguuu	60
	gagcaugugc uauggugucu a	81
5	<210> 110 <211> 81 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 110	
	ccuuggccau guaaaagugc uuacagugca gguagcuuuu ugagaucuac ugcaauguaa	60
10	gcacuucua cauuaccaug g	81
15	<210> 111 <211> 82 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 111	
	ccugccgggg cuaaagugcu gacagugcag auaguggucc ucuccgugcu accgcacugu	60
20	ggguacuugc ugcuccagca gg	82
25	<210> 112 <211> 81 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 112	
	cucucugcuu ucagcuucuu uacaguguug ccuuguggca uggaguucuaa gcagcauugu	60
30	acagggcuau caaagcacag a	81
35	<210> 113 <211> 90 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 113	
	acacugcaag aacaauaagg auuuuuaggg gcuuuugac ugagucagaa aacacagcug	60
40	ccccugaaag ucccucuuu uucuuugcugu	90
45	<210> 114 <211> 80 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 114	
	acugcaagag cauaaggau uuuuaggggc auuaugauag uggaauggaa acacaucugc	60
	ccccaaaagu cccucuuuuu	80
	<210> 115 <211> 85	

ES 2 536 437 T3

	<212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 115		
5		ccuuagcaga gcuguggagu gugacaaugg uguuuguguc uaaacuauca aacgccauua	60
		ucacacuaaa uagcuacugc uaggc	85
	<210> 116 <211> 66 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
10		<400> 116	
		agcuguggag ugugacaaug guguuugugu ccaaacuauc aaacgccauu aucacacuaa	60
15		auagcu	66
	<210> 117 <211> 61 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
20		<400> 117	
		acauuauuac uuuugguacg cgcugugaca cuucaaacuc guaccgugag uauuaaugcg	60
		c	61
25		<210> 118 <211> 85 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
30		<400> 118	
		aggccucucu cuccguguuc acagcggacc uugauuuaaa uguccauaca auuaaggcac	60
		gcgguugaug ccaagaaugg ggcug	85
35	<210> 119 <211> 110 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
40		<400> 119	
		aucaagauua gaggcucugc ucuccguguu cacagcggac cuugauuuaa ugucauacaa	60
		uuuaggcacg cggugaaugc caagagcggg gccuacggcu gcacuugaag	110
45	<210> 120 <211> 87 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
50		<400> 120	

	ugagggcccc ucugcguguu cacagcggac cuugauuuuugugcuauaca auuaaggcac	60
	gcggugaaug ccaagagagg cgccucc	87
5	<210> 121 <211> 68 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 121	
	cucugcgugu ucacagcggga ccuugauuuuugugcuauac auuaaggca .gcggugaaug	60
10	gccaaagag	68
	<210> 122 <211> 67 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
15	<400> 122	
	cucuccgugu ucacagcggga ccuugauuuuugugcuauaca auuaaggcac gcggugaaug	60
20	ccaagag	67
	<210> 123 <211> 86 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
25	<400> 123	
	ugccagucuc uaggucccug agaccuuuuu accugugagg acauccaggg ucacagguga	60
	gguuuuuggg agccuggcgu cuggcc	86
30	<210> 124 <211> 65 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
35	<400> 124	
	ggucccugag acccuuuuac cugugaggac auccaggguc acaggugagg uucuugggag	60
	ccugg	65
40	<210> 125 <211> 88 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 125	
45	ugcgucuccuc ucagucccug agaccuuuac uugugauguu uaccguuuuauuccacgggu	60
	uaggcucuuug ggagcugcga gucgugcu	88
50	<210> 126 <211> 89 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	

	<400> 126		
	accagacuuu uccuaguccc ugagaccua acuuugugagg uauuuuagua acaucacaag	60	
	ucaggcucuu gggaccuagg cggagggga	89	
5	<210> 127 <211> 85 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
10	<400> 127		
	égcuggcgac gggacauuau uacuuuuggu acgcgcugug acacuucaaa cuoguaocgu	60	
	gaguaauau ggcgccucca cggca	85	
15	<210> 128 <211> 61 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
20	<400> 128		
	acauuauuac uuugguacg cgcugugaca cuucaaacuc guaccgugag uaauaugcg	60	
	c	61	
25	<210> 129 <211> 97 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
30	<400> 129		
	ugugaucacu gucuccagcc ugcugaagcu cagagggcuc ugauucagaa agaucaucgg	60	
	auccgucuga gcuuggcugg ucggaagucu caucauc	97	
35	<210> 130 <211> 70 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
40	<400> 130		
	ccagccugcu gaagcucaga gggcucugau ucagaaagau caucggaucc gucugagcuu	60	
	ggcuggucgg	70	
45	<210> 131 <211> 82 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
50	<400> 131		
	ugagcuguug gauucggggc cguagcacug ucugagaggu uuacauuucu cacagugaac	60	
	cggucucuuu uucagcugcu uc	82	

ES 2 536 437 T3

	<210> 132		
	<211> 110		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
5	<400> 132		
	gccccggcagc cacugugcag ugggaagggg ggccgauaca cuguacgaga gugaguagca	60	
	ggucucacag ugaaccgguc ucuuuccua cugugucaca cuccuaaugg	110	
10	<210> 133		
	<211> 70		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
15	<400> 133		
	guuggauucg gggccguagc acugucugag agguuuacau uucucacagu gaaccggucu	60	
	cuuuucagc	70	
20	<210> 134		
	<211> 74		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
25	<400> 134		
	uggaucuuuu ugcggucugg gcuugcuguu ccucucaaca guagucagga agcccuuacc	60	
	ccaaaaagua ucua	74	
30	<210> 135		
	<211> 90		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 135		
	ugcccuucgc gaaucuuuuu gcgucuggg cuugcuguac auaacucaau agccggaagc	60	
35	ccuuaccccc aaaagcauuu gcgagggcg	90	
40	<210> 136		
	<211> 89		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 136		
	ugcugcuggc cagagcucu uucacaugu gcuacugucu gcaccuguca cuagcagugc	60	
45	aauguuaaaa gggcauuggc cguguagug	89	
50	<210> 137		
	<211> 110		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 137		

ES 2 536 437 T3

	gccaggaggc gggguugguu guuauuuug guuauuagc uguaugagug guguggaguc	60
	uucuuuagc uaguuuaccg aaauuuuuu uuuuuuuuu cacugcgcag	110
5	<210> 138 <211> 110 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 138	
	cacggcgcgg cagcggcacu ggcuaagggg gggccguuuc ucucuuggu uauuagcug	60
10	uuugagugcc acagagccgu cuuuuagcu guuuuaccg uuuuuuuuu	110
	<210> 139 <211> 72 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
15	<400> 139	
	guuuuuuuu uuuuuuuuu agcuguuuu guuuuuuuu uuuuuuuuu uuuuuuuuu	60
	uuuuuuuuu uuuuuuuuu uuuuuuuuu uuuuuuuuu uuuuuuuuu uuuuuuuuu	72
20	<210> 140 <211> 101 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
25	<400> 140	
	uuuuuuuuu uuuuuuuuu uuuuuuuuu uuuuuuuuu uuuuuuuuu uuuuuuuuu	60
	uuuuuuuuu uuuuuuuuu uuuuuuuuu uuuuuuuuu uuuuuuuuu uuuuuuuuu	101
30	<210> 141 <211> 66 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
35	<400> 141	
	uuuuuuuuu uuuuuuuuu uuuuuuuuu uuuuuuuuu uuuuuuuuu uuuuuuuuu	60
	uuuuuuuuu uuuuuuuuu uuuuuuuuu uuuuuuuuu uuuuuuuuu uuuuuuuuu	66
40	<210> 142 <211> 88 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 142	
	uuuuuuuuu uuuuuuuuu uuuuuuuuu uuuuuuuuu uuuuuuuuu uuuuuuuuu	60
45	uuuuuuuuu uuuuuuuuu uuuuuuuuu uuuuuuuuu uuuuuuuuu uuuuuuuuu	88
	<210> 143 <211> 102 <212> ARN	

ES 2 536 437 T3

	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 143		
	gggagccaaa ugcuuugcua gagcugguaa aauggaacca aaucgacugu ccaauggauu	60	
5	ugguccccuu caaccagcug uagcugugca uugauggcgc cg	102	
	<210> 144		
	<211> 68		
10	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 144		
	gcuagagcug guaaaaugga accaaaucgc cucuuczag gauuuggucc ccuucacca	60	
15	gcuguagc	68	
	<210> 145		
	<211> 119		
	<212> ARN		
20	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 145		
	ccucagaaga aagaugcccc cugcucuggc uggucaaaag gaaccaaguc cgucuuccug	60	
	agagguuugg uccccucaa ccagcuacag cagggcuggc aaugcccagu ccuuggaga	119	
25	<210> 146		
	<211> 80		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
30	<400> 146		
	gccccugcu cuggcugguc aaacggaacc aaguccgucu uccugagagg uuuggucccc	60	
	uucacaccagc uacagcaggg	80	
35	<210> 147		
	<211> 73		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
40	<400> 147		
	cagggugugu gacugguuga ccagaggggc augcacugug uucaccugug gggccaccua	60	
	gucaccaacc cuc	73	
45	<210> 148		
	<211> 71		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 148		

ES 2 536 437 T3

	aggguugugug acugguugac cagaggggca ugcacugugu ucacccugug ggccaccuag	60
	ucaccaaccc u	71
5	<210> 149 <211> 90 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 149	
	aggccucgcu guucucuauug gcuuuuuauu ccuaugugau ucuacugcuc acucauauag	60
10	ggauuggagc cguggcgcac ggcggggaca	90
15	<210> 150 <211> 100 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 150	
	agauaaaauuc acucuagugc uuuauuggcuu uuuauuccua ugugauagua auaaagucuc	60
20	auguagggau ggaagccaug aaauacauug ugaaaaauca	100
25	<210> 151 <211> 60 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 151 cuauuggcuuu uuauuccuau gugauucuc ugcucacuca uauagggauu ggagccgugg	60
30	<210> 152 <211> 97 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 152	
35	cacucugcug uggccuauug cuuuucauuc cuaugugauu gcugucccaa acucauguag	60
	ggcuaaaagc caugggcuac agugaggggc gagcucc	97
40	<210> 153 <211> 82 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 153	
	ugagcccucg gaggacucca uuuguuuuga ugauggauuc uuaugcucca ucaucgucuc	60
45	aaaugagucu ucagaggguu cu	82
50	<210> 154 <211> 62 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	

ES 2 536 437 T3

	<400> 154		
		gaggacucca uuuguuuuga ugauggauuc uuaugcucca ucaucgucuc aaugagucu	60
		uc	62
5	<210> 155 <211> 73 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
10	<400> 155		
		cuucggugac ggguaucuu ggguggauaa uacggauuc guuguuuug cuuaagaa	60
		cgcguaugcg agg	73
15	<210> 156 <211> 99 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
20	<400> 156		
		cccuggcaug gugugguggg gcagcuggug uugugaauc gcccgugcc aaucagagaa	60
		cgguacuuc acaacaccag gccacacca cacuacagg	99
25	<210> 157 <211> 84 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 157		
		cguugcugca gcuggugug ugaaucaggc cgacgagcag cgcauccucu uaccggcua	60
30		uuucacgaca ccagggugc auca	84
35	<210> 158 <211> 71 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 158		
		cagcuggugu ugugaaucag gccgacgagc agcgcauccu cuuacccggc uauuucacga	60
		caccaggguu g	71
40	<210> 159 <211> 68 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
45	<400> 159		
		guguaucua cagugcacgu gucuccagug uggcucggag gcuggagacg cggcccuguu	60
		ggaguaac	68

ES 2 536 437 T3

	<210> 160		
	<211> 100		
	<212> ARN		
5	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 160		
	ugugucucuc ucuguguccu gccagugguu uuaccuauug guagguuacg ucaugcuguu	60	
	cuaccacagg guagaaccac ggacaggaua ccggggcacc	100	
10	<210> 161		
	<211> 72		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
15	<400> 161		
	uccugccagu gguuuuacc uaugguaggu uacgucaugc uguucuacca cagguuagaa	60	
	ccacggacag ga	72	
20	<210> 162		
	<211> 70		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
25	<400> 162		
	ccugccagug guuuuaccu augguagguu acgucaugcu guucuaccac agguuagaa	60	
	cacggacagg	70	
30	<210> 163		
	<211> 95		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
35	<400> 163		
	cgcccgccc uggguccauc uuccaguaca guguuggaug gucuauuugu gaagcuccua	60	
	acacugucug guaaagaugg cucccgggug gguuc	95	
40	<210> 164		
	<211> 72		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 164		
	ggguccauc uccaguacag uguuggaugg ucuaauugug aagcuccuaa cacugucugg	60	
45	uaaagauggc cc	72	
50	<210> 165		
	<211> 64		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 165		

ES 2 536 437 T3

	acccauaaag uagaaagcac uacuaacagc acuggagggu guaguguuuc cuacuuuaug	60
	gaug	64
5	<210> 166 <211> 106 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
10	<400> 166 gcgcagcgcc cugucuccca gccugaggug cagugcugca ucucugguca guugggaguc	60
	ugagaugaag cacuguagcu caggaagaga gaaguuguuc ugcagc	106
15	<210> 167 <211> 63 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 167 ccugaggugc agugcugcau cucuggucag uugggagucu gagaugaagc acuguagcuc	60
20	agg	63
25	<210> 168 <211> 86 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 168 uggggcccg gcugggauau caucauauac uguaaguug cgaugagaca cuacaguaua	60
30	gaugauguac uaguccgggc accccc	86
35	<210> 169 <211> 66 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 169 ggcugggga ucaucauaua cuguaaguuu gcgaugagac acuacaguau agaugaugua	60
40	cuaguc	66
45	<210> 170 <211> 88 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 170	
	caccuugucc ucacggucca guuuucccag gaaucccuua gaugcuaaga uggggauucc	60
50	uggaaauacu guucuuagg ucaugguu	88
	<210> 171 <211> 70 <212> ARN	

ES 2 536 437 T3

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

	caagcacgau uagcauuuga ggugaaguuc uguuauacac ucaggcugug gcucucugaa	60
	agucagugca ucacagaacu uugucucgaa agcuuucua	99
5	<210> 177 <211> 70 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 177	
	aagcacgauu agcauuugag gugaaguucu guuauacacu caggcugugg cucucugaaa	60
10	gucagugcau	70
15	<210> 178 <211> 89 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 178	
	gccggcgccc gagcucuggc uccgugucuu cacucccgug cuuguccgag gaggggagggg	60
20	gggacggggg cugugcuggg gcagcugga	89
25	<210> 179 <211> 53 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 179	
	gcucuggcuc cgugucuca cucccgugcu uguccgagga gggaggagg gac	53
30	<210> 180 <211> 84 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 180	
35	cucccaugg cccugucucc caaccuugu accagugcug ggcucagacc cugguacagg	60
	ccugggggac agggaccugg ggac	84
40	<210> 181 <211> 64 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 181	
	cccugucucc caaccuugu accagugcug ggcucagacc cugguacagg ccugggggac	60
45	aggg	64
50	<210> 182 <211> 72 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 182	

	uuuccugccc ucgaggagcu cacagucuag uaugucucau ccccuacuag acugaagcuc	60
	cuugaggaca gg	72
5	<210> 183 <211> 69 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 183	
	ccuguccuca aggagcuuca gucuaguagg ggaugagaca uacuagacug ugagcuccuc	60
10	gagggcagg	69
15	<210> 184 <211> 87 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 184	
	ugucuuuuuuu ggcccagguu cugugauaca cuccgacucg ggcucuggag cagucagugc	60
20	augacagaac uugggccccg aaggacc	87
25	<210> 185 <211> 71 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 185	
	ggcccagguu cugugauaca cuccgacucg ggcucuggag cagucagugc augacagaac	60
30	uugggccccg g	71
35	<210> 186 <211> 90 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 186	
	cucacagcug ccagugucau uuugugauc ugcagcuagu auucucacuc caguugcaua	60
40	gucacaaaag ugaucuuugg cagguguggc	90
45	<210> 187 <211> 71 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 187	
	ucucucucuc ccucacagcu gccaguguca uugucacaaa agugaucuuu ggcaggugug	60
	gcugcugcau g	71
	<210> 188 <211> 87	

ES 2 536 437 T3

	<212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
5	<400> 188		
	agcgguggcc agugucauuu uugugauguu gcagcuagua auaugagccc aguugcauag		60
	ucacaaaagu gaucauugga aacugug		87
10	<210> 189 <211> 69 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 189		
	cagugucauu uuugugaugu ugcagcuagu aauaugagcc caguugcaua gucacaaaag		60
15	ugaucauug		69
20	<210> 190 <211> 84 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 190		
	gugguacuug aagauagguu auccguguug ccuucgcuuu auuugugacg aaucuacac		60
25	gguugaccua uuuucagua ccaa		84
30	<210> 191 <211> 66 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 191		
	gaagauaggu uauccguguu gccuucgcuu uauuugugac gaucuauaca cggugaccu		60
	auuuuu		66
35	<210> 192 <211> 65 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
40	<400> 192		
	cuguuaaugc uaaucgugau agggguuuuu gccuccaacu gacuccuaca uauuagcauu		60
	aacag		65
45	<210> 193 <211> 82 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
50	<400> 193		

ES 2 536 437 T3

	ccuaacacug ucugguaaag auggcucccg gguggguucu cucggcagua accuucaggg	60
	agcccugaag accauggagg ac	82
5	<210> 194 <211> 110 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 194	
	gccgagaccg agugcacagg gcucugaccu augaauugac agccagugcu cucgucuccc	60
10	cucuggcugc caauuccaau ggucacaggu auguucgccu caaugccagc	110
15	<210> 195 <211> 80 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 195	
	ucccgcccc uguaacagca acuccaugug gaagugccca cugguuccag uggggcugcu	60
20	guuaucuggg gccgaggcca	80
25	<210> 196 <211> 70 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 196	
	aaagcugggu ugagagggcg aaaaggaug aggugacugg ucugggcuac gcuaugcugc	60
30	ggcgcucggg	70
35	<210> 197 <211> 64 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 197	
	cauuggccuc cuaagccagg gauugugggu ucgaguccca cccgggguaa agaaaggccg	60
40	aauu	64
45	<210> 198 <211> 70 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 198	
	ccuaagccag ggauuguggg uucgaguccc accuggggua gaggugaaag uuuccuuuac	60
50	ggaauuuuuu	70
	<210> 199 <211> 108 <212> ARN	

ES 2 536 437 T3

	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 199		
	caaugucagc agugccuag cagcacguaa auauuggcgu uaagauucua aaauuauuc	60	
5	caguauuaac ugugcugcug aaguaagguu gaccuacuc uacaguug	108	
	<210> 200		
	<211> 81		
	<212> ARN		
10	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 200		
	gggcuucaa gucacuagug guccguua guagaugauu gugcauuguu ucaaaauggu	60	
	gcccuauguga cuacaaagcc c	81	
15			
	<210> 201		
	<211> 70		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
20	<400> 201		
	acgcaagugu ccuaagguga gcucagggag cacagaacc uccaguggaa cagaaggga	60	
	aaagcucauu	70	
25			
	<210> 202		
	<211> 70		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
30	<400> 202		
	caugugucac uuucagggg aguuucaaga guccuuccu gguucaccgu cuccuugcu	60	
	cuuccacaac	70	
35			
	<210> 203		
	<211> 110		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
40	<400> 203		
	agaagggcua ucaggccagc cuucagagga cuccaaggaa cauucaacgc ugucggugag	60	
	uuugggauuu gaaaaacca cugaccguug acuguaccuu gggguccua	110	
45			
	<210> 204		
	<211> 110		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 204		

	ccugugcaga gauuauuuuu uaaaagguca caaucaacau ucauugcugu cgguggguug	60
	aacugugugg acaagcucac ugaacaauga augcaacugu ggccccgcuu	110
5	<210> 205 <211> 89 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 205	
	cugauggcug cacucaacau ucauugcugu cgguggguuu gagucugaau caacucacug	60
10	aucaaugaau gcaaacugcg gaccaaaca	89
	<210> 206 <211> 110 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
15	<400> 206	
	cggaaaauuu gccaaaggguu ugsggggaaca uucaaccugu cggugaguuu gggcagcuca	60
	ggcaaaccau cgaccguuga guggaccug aggccuggaa uugccauccu	110
20	<210> 207 <211> 110 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
25	<400> 207	
	gagcugcuug ccucaccccg uuuuuggcaa ugguagaacu cacacuggug agguaacagg	60
	auccgguggu ucuagacuug ccaacuaugg ggcgaggacu cagccggcac	110
30	<210> 208 <211> 70 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
35	<400> 208	
	uuuuuggcaa ugguagaacu cacacuggug agguaacagg auccgguggu ucuagacuug	60
	ccaacuaugg	70
40	<210> 209 <211> 110 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
45	<400> 209	
	ccgcagagug ugacuccugu ucuguguaug gcacugguag aaucacugu gaacagucuc	60
	agucagugaa uuaccgaag gccauaaca gagcagagac agauccacga	110
	<210> 210 <211> 84	

ES 2 536 437 T3

	<212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
5	<400> 210		
	ccagucacgu ccccuauca cuuuuccagc ccagcuugu gacuguaagu guuggacgga	60	
	gaacugauaa ggguaagguga uuga	84	
10	<210> 211 <211> 65 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 211		
	ccuuaucaacu uuuccagccc agcuuuguga cuguaagugu uggacggaga acugauaagg	60	
15	guagg	65	
20	<210> 212 <211> 82 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 212		
	agggggcgag ggaauaggaga gaaaggcagu uccugauggu cccuuccca ggggcuggcu	60	
	uuccucuggu ccuuccucc ca	82	
25	<210> 213 <211> 66 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
30	<400> 213		
	agggauugga gagaaggca guuccugaug guccccucc caggggcugg cuuuccucug	60	
	guccuu	66	
35	<210> 214 <211> 86 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
40	<400> 214		
	ugcuuguaac uuuccaaaga auucuccuuu ugggcuuucu gguuuuuuu uaagcccaaa	60	
	ggugaauuuu ugggaaguu ugagcu	86	
45	<210> 215 <211> 71 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
50	<400> 215		

ES 2 536 437 T3

	acuuuccaaa gaauucuccu uuugggcuuu cugguuuuau uuuaagccca aaggugaauu	60
	uuuugggaag u	71
5	<210> 216 <211> 109 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 216	
	ggucgggcuc accaugacac agugugagac ucgggcuaca acacaggacc cggggcgcug	60
10	cucugacccc ucgugucuug uguugcagcc ggagggacgc agguccgca	109
15	<210> 217 <211> 86 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 217	
	ugcucccucu cucacauccc uugcauggug gagggugagc uuucugaaaa ccccucccac	60
20	augcaggguu ugcaggauug cgagcc	86
25	<210> 218 <211> 68 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 218	
	ucucacaucc cuugcauggu ggagggugag cuuucugaaa accccuccca caugcagggu	60
30	uugcagga	68
35	<210> 219 <211> 102 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 219	
	cugucgauug gaccgcgccu ccggugccua cugagcugau aucaguucuc auuuuacaca	60
	cuggcucagu ucagcaggaa caggagucga gcccuugagc aa	102
40	<210> 220 <211> 68 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
45	<400> 220	
	cuccggugcc uacugagcug auaucaguuc ucauuuuaca cacuggcuca guucagcagg	60
	aacaggag	68
50	<210> 221 <211> 85 <212> ARN	

ES 2 536 437 T3

	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 221	
	ugcaggccuc ugugugauau guuugauaua uuagguugu auuuauuca acuauauuc	60
5	aaacauauuc cuacaguguc uugcc	85
	<210> 222	
	<211> 67	
	<212> ARN	
10	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 222	
	cugugugaua uguuugauau auuagguugu uauuuauucc aacuauauau caaacauauu	60
	ccuacag	67
15	<210> 223	
	<211> 92	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
20	<400> 223	
	cggcuggaca gcgggcaacg gaaucacaa agcagcugu gucuccagag cauuccagcu	60
	gcgcuuuggau uucguccccc gcucuccugc cu	92
25	<210> 224	
	<211> 74	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
30	<400> 224	
	agcgggcaac ggaaucccaa aagcagcugu ugucuccaga gcuuuccagc ugcgcuuugga	60
	uuucguccccc ugcu	74
35	<210> 225	
	<211> 108	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
40	<400> 225	
	ccgagaccga gugcacaggg cucugaccua ugaauugaca gccagugcuc ucgucucucc	60
	ucuggcugcc aauuccauag gucacaggua uguucgccuc aaugccag	108
45	<210> 226	
	<211> 110	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 226	
	gccgagaccg agugcacagg gcucugaccu augaaugac agccagugcu cucgucucc	60
50	cucuggcugc caauuccaua ggucacaggu auguucgccu caaugccagc	110

ES 2 536 437 T3

	<210> 227	
	<211> 88	
	<212> ARN	
5	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 227	
	cgagggauggg agcugagggc ugggucuuug cgggcgagau gagggugucg gaucaacugg	60
	ccuacaaagu cccaguucuc ggcccccg	88
10	<210> 228	
	<211> 58	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
15	<400> 228	
	gcugggucuu ugcgggcgag augagggugu cggaucaacu ggccuacaaa gucccagu 58	
20	<210> 229	
	<211> 85	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
25	<400> 229	
	augguguuau caaguguaac agcaacucca uguggacugu guaccaauuu ccaguggaga	60
	ugcuguuacu uuugaugguu accaa	85
30	<210> 230	
	<211> 63	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 230	
	guguaacagc aacuccaugu ggacugugua ccaauucca guggagauc uguuacuuuu	60
	gau	63
35	<210> 231	
	<211> 87	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
40	<400> 231	
	agcuucccug gcucuagcag cacagaaaua uuggcacagg gaagcgaguc ugccaauuu	60
	ggcugugcug cuccaggcag gguggug	87
45	<210> 232	
	<211> 58	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
50	<400> 232	
	uagcagaca gaaauauugg cacaggaag cgagucugcc aauauuggcu gugcugcu 58	
	<210> 233	
	<211> 110	

ES 2 536 437 T3

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

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

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

	<212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
5	<400> 250		
	ggcuacaguc uuucuucaug ugacucgugg acuuccuuu gucauccuau gccugagaau	60	
	auaugaagga ggcuggggag gcaaagggac guucaauugu caucacuggc	110	
10	<210> 251 <211> 110 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 251		
	aaagauccuc agacaaucca ugugcuucuc uuguccuua uuccaccgga gucugucuca	60	
15	uacccaacca gauuucagug gagugaaguu caggaggcau ggagcugaca	110	
20	<210> 252 <211> 86 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 252		
	ugcuucccga ggccacaugc uuuuuuauu ccccauugg auuacuugc uauggaangu	60	
25	aaggaagugu gugguuucgg caagug	86	
30	<210> 253 <211> 69 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 253		
	aggccacaug cuuuuuaua ucccacauug gauuacuug cuauggaang uaaggaagug	60	
	ugugguuuu	69	
35	<210> 254 <211> 71 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
40	<400> 254		
	ugacgggcca gcuuuuggcc cggguuuuac cugaugcuca cguuuuagac gagcaaaaag	60	
	cuuguugguc a	71	
45	<210> 255 <211> 110 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
50	<400> 255		

acccggcagu gccuccaggc gcagggcagc ccugcccac cgcacacugc gcugccccag 60
accacugug cgugugacag cggcugaucu gugccugggc agcgcgaccc 110

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

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

10 <210> 257
 <211> 110
 <212> ARN
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 257

cggggcaccc cgccccgaca gcgcgccggc accuuggcuc uagacugcuu acugccccggg 60
ccgcccucag uaacagucuc cagucacggc caccgacgcc uggccccgcc 110

20 <210> 258
 <211> 110
 <212> ARN
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 258

ccugugcaga gauuuuuuu uaaaagguca caaucaacau ucauugcugu cggugggguug 60
aacugugugg acaagcucac ugaacaauga augcaacugu ggccccgcuu 110

25 <210> 259
 <211> 108
 <212> ARN
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 259

gaguuuugag guugcuucag ugaacauuca acgcugucgg ugaguuugga auuaaaauca 60
aaaccaucga ccguugauug uaccucaugg cuaaccauca ucuaucucc 108

30 <210> 260
 <211> 110
 <212> ARN
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 260

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

40 <210> 261
 <211> 110

ES 2 536 437 T3

	<212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
5	<400> 261		
	auc<u>auu</u>çaga aaugguauac aggaaauga ccu<u>aug</u>aa<u>uu</u> çacagaca<u>au</u> auagcugagu	60	
	uugucuguca uuucuuuagg cca<u>au</u>au<u>ucu</u> guaugacugu gcuacu<u>uca</u>	110	
10	<210> 262 <211> 110 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 262		
	gaugggcugug aguugggcu<u>u</u> aucucagcug gcaacuguga gauguuca<u>u</u> ca<u>u</u>cc<u>uca</u>	60	
15	çaguggucuc ug<u>gg</u>auuag cu<u>aa</u>acagag ca<u>uu</u>ucc<u>u</u>a gcc<u>uc</u>acga	110	
20	<210> 263 <211> 110 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 263		
	agu<u>au</u>aa<u>uu</u> uuacauaguu uuugaugucg çagauacugc aucagga<u>acu</u> gauuggau<u>aa</u>	60	
25	g<u>au</u>çaguca cc<u>au</u>çaguu<u>c</u> cu<u>aa</u>ugçauu gccuucagca uc<u>ua</u>aaçag	110	
30	<210> 264 <211> 110 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 264		
	gugauaaugu agçgagauuu ucuguugugc uugaucuaac çaugugguug çgagguau<u>ga</u>	60	
	gu<u>aa</u>aaçaug guuccguçaa çc<u>ac</u>çaugga açgucacgca gcuuuc<u>uca</u>	110	
35	<210> 265 <211> 110 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
40	<400> 265		
	gaccagucgc ugçggggcuu uccuuugugc uugaucuaac çauguggugg aacgaugg<u>aa</u>	60	
	ac<u>gg</u>aaçaug guucuguçaa çc<u>ac</u>çççgga aagçacçgug çucuccug<u>ca</u>	110	
45	<210> 266 <211> 110 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
50	<400> 266		

ccgccccggg ccgcggcucc ugauugucca aacgcaauuc ucgagucuau ggcuccggcc 60
gagaguugag ucuggacguc ccgagccgcc gcccccaaac cucgagcggg 110
 5 <210> 267
 <211> 110
 <212> ARN
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 267
ccgccccggg ccgcggcucc ugauugucca aacgcaauuc ucgagucuau 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 gcggecaacc 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 ccucuaaugg cucaguagcc aguguagauc cugucuuucg 60
uaaucagcag cuacaucugg cuacuggguc ucugauggca ucuucuagcu 110
 <210> 272

ES 2 536 437 T3

	<211> 110		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
5	<400> 272		
	ccuggccucc ugcagugcca cgcuccgugu auuugacaag cugaguugga cacuccaugu	60	
	gguagagugu caguullguca aauaccccaa gugcggcaca ugcuuaccag	110	
10	<210> 273		
	<211> 81		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
15	<400> 273		
	gggcuuucac gucacuagug guuccguuuu guagaugauu gugcauuguu ucaaaauggu	60	
	gcccuauguga cuacaaagcc c	81	
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		
	aggacccuuc cagagggccc ccccucaauc cuguugugcc uaaucagag gguugggugg	60	
	aggcucuccu gaagggcucu	80	
40	<210> 276		
	<211> 63		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
45	<400> 276		
	aagaaauggu uuaccguccc acauacauuu ugaauaugua ugugggaugg uaaaccgcuu	60	
	cuu	63	
50	<210> 277		
	<211> 86		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
55	<400> 277		
	acugcuaacg aaugcucuga cuuuauugca cuacuguacu uuacagcuag cagugcaaua	60	
	guauuguaa agcaucugaa agcagg	86	
	<210> 278		

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

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

ES 2 536 437 T3

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

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

	aaaaggugga uauuccuucu auguuuangu uauuuuuggu uaaacauaga ggaaauucca	60
	cguuuu	66
5	<210> 301 <211> 70 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 301	
	uugaaggagg aucgaccgug uuauuuucgc uuuuuugacu ucgaauaaua caugguugau	60
10	cuuuucucag	70
15	<210> 302 <211> 75 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 302	
	agacagagaa gccaggucac gucucugcag uuacacagcu cacgagugcc ugcuggggug	60
20	gaaccugguc ugucu	75
25	<210> 303 <211> 67 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 303	
	guggcacuca aacugugggg gcacuuucug cucucuggug aaagugccgc caucuuuuga	60
30	guguuac	67
35	<210> 304 <211> 67 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 304	
	gugggcccua aauguggagc acuuuucuga uguccaagug gaaagugcug cgacuuuuga	60
40	gcgucac	67
45	<210> 305 <211> 69 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 305	
	gggauacuca aauggggggc gcuuuuuuu uugucuguae ugggaagugc uucgauuuug	60
50	ggguguccc	69
	<210> 306 <211> 72 <212> ARN	

	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 306	
	uacaucggcc auuauauac aaccugauaa guguuauagc acuuaucaga uuguauugua	60
5	auugucugug ua	72
	<210> 307	
	<211> 102	
10	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 307	
	auggagcugc ucaccucugug ggccucaaau guggaggaac uauucugaug uccaagugga	60
	aagugcugcg acuuugagc gucaccggug acgcccuuau ca	102
15	<210> 308	
	<211> 101	
	<212> ARN	
20	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 308	
	gcauccccuc agdcuguggc acucaaaacug ugggggcacu uucugcucuc uggugaagu	60
	gccgccaucu uuugaguguu accgcuugag aagacucaac c	101
25	<210> 309	
	<211> 102	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
30	<400> 309	
	cgaggagcuc auacugggau acucaaaauug gggggcguuu ccuuuuuguc uguuacuggg	60
	aagugcuucg auuuuggggu gucccuguuu gaguagggca uc	102
35	<210> 310	
	<211> 22	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
40	<400> 310	
	ugagguagua gguuguauag uu 22	
	<210> 311	
	<211> 22	
45	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 311	
	ugagguagua gguugugugg 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 uggaauaгаа 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 2 536 437 T3

<210> 321
 <211> 21
 <212> ARN
 5 <213> *Homo sapiens*

 <400> 321
 uaaagcuaga uaaccgaaag u 21

 10 <210> 322
 <211> 23
 <212> ARN
 <213> *Homo sapiens*

 15 <400> 322
 uaccuguag aaccgaaauu gug 23

 <210> 323
 <211> 22
 20 <212> ARN
 <213> *Homo sapiens*

 <400> 323
 25 uaccuguag aaccgaaauu gu 22

 <210> 324
 <211> 22
 <212> ARN
 <213> *Homo sapiens*
 30
 <400> 324
 uagcagcaca uaaugguuug ug 22

 <210> 325
 <211> 22
 <212> ARN
 <213> *Homo sapiens*
 35
 <400> 325
 40 uagcagcaca ucaugguuuu ca 22

 <210> 326
 <211> 22
 <212> ARN
 <213> *Homo sapiens*
 45
 <400> 326
 uagcagcacg uaaaauuugg cg 22

 50 <210> 327
 <211> 24
 <212> ARN
 <213> *Homo sapiens*

 55 <400> 327
 caaagugcuu acagugcagg uagu 24

 <210> 328
 <211> 20
 60 <212> ARN
 <213> *Homo sapiens*

 <400> 328
 65 acugcaguga aggcacuugu 20

 <210> 329

ES 2 536 437 T3

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

5 <400> 329
 uaaggugcau cuagugcaga ua 22

<210> 330
 <211> 23
 10 <212> ARN
 <213> *Homo sapiens*

<400> 330
 15 ugugcaaauc uaugcaaaac uga 23

<210> 331
 <211> 23
 <212> ARN
 20 <213> *Homo sapiens*

<400> 331
 ugugcaaauc caugcaaaac uga 23

<210> 332
 <211> 22
 <212> ARN
 25 <213> *Homo sapiens*

<400> 332
 30 uaaagugcuu auagugcagg ua 22

<210> 333
 <211> 22
 <212> ARN
 35 <213> *Homo sapiens*

<400> 333
 uagcuuauca gacugauguu ga 22

<210> 334
 <211> 22
 <212> ARN
 <213> *Homo sapiens*

<400> 334
 45 aagcugccag uugaagaacu gu 22

<210> 335
 <211> 21
 <212> ARN
 50 <213> *Homo sapiens*

<400> 335
 55 aucacauugc cagggauuuc c 21

<210> 336
 <211> 23
 <212> ARN
 <213> *Homo sapiens*

<400> 336
 60 aucacauugc cagggauuac cac 23

<210> 337
 <211> 22
 <212> ARN

65

ES 2 536 437 T3

	<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 cagucuauug ag	22
55	<210> 344 <211> 22 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
60	<400> 344 cuagaccrau cugaaaucgg uu	22
65	<210> 345 <211> 20 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	

ES 2 536 437 T3

	<400> 345 uagcaccauu ugaaucagu	20
5	<210> 346 <211> 22 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
10	<400> 346 uagcaccauu ugaaucggu ua	22
15	<210> 347 <211> 23 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
20	<400> 347 uguaaacauc cucgacugga agc	23
25	<210> 348 <211> 22 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
30	<400> 348 cuuucagucg gauguuugca gc	22
35	<210> 349 <211> 21 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
40	<400> 349 uguaaacauc cuacacucag c	21
45	<210> 350 <211> 23 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
50	<400> 350 uguaaacauc cuacacucuc agc	23
55	<210> 351 <211> 22 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
60	<400> 351 uguaaacauc cccgacugga ag	22
65	<210> 352 <211> 20 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
70	<400> 352 uguaaacauc cuugacugga	20
75	<210> 353 <211> 21 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
80	<400> 353 ggcaagaugc uggcauagcu g	21

ES 2 536 437 T3

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

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

5 <400> 362
 uuuggcacua gcacauuuuu gc 22

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

10

<400> 363
 ugagguagua aguuguauug uu 22

15

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

20

<400> 364
 aaccgguaga uccgaucuug ug 22

25

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

30

<400> 365
 cacccguaga accgaccuug cg 22

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

35

<400> 366
 uacaguacug ugauaacuga ag 22

40

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

<400> 367
 uacaguacug ugauaacuga ag 22

45

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

50

<400> 368
 agcagcauug uacagggcua uga 23

55

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

60

<400> 369
 ucaaaugcuc agacuccugu 20

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

65

<400> 370
 aaaagugcuu acagugcagg uagc 24

5 <210> 371
 <211> 21
 <212> ARN
 <213> *Homo sapiens*

10 <400> 371
 uaaagugcug acagugcaga u 21

15 <210> 372
 <211> 23
 <212> ARN
 <213> *Homo sapiens*

20 <400> 372
 agcagcauug uacagggcua uca 23

25 <210> 373
 <211> 23
 <212> ARN
 <213> *Homo sapiens*

30 <400> 373
 uggaguguga caaugguguu ugu 23

35 <210> 374
 <211> 22
 <212> ARN
 <213> *Homo sapiens*

40 <400> 374
 uuaaggcacg cggugaaugc ca 22

45 <210> 375
 <211> 23
 <212> ARN
 <213> *Homo sapiens*

50 <400> 375
 ucccugagac ccuuuaaccu gug 23

55 <210> 376
 <211> 22
 <212> ARN
 <213> *Homo sapiens*

60 <400> 376
 ucccugagac ccuaacuugu ga 22

65 <210> 377
 <211> 21
 <212> ARN
 <213> *Homo sapiens*

<400> 377
 cauuuuuacu uuugguacgc g 21

<210> 378
 <211> 21
 <212> ARN
 <213> *Homo sapiens*

<400> 378

ES 2 536 437 T3

	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>	
	<400> 385 uaacagucua cagccauggu cg	22
	<210> 386 <211> 22 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 386 uugguccccu ucaaccagcu gu	22

<210> 387
 <211> 21
 <212> ARN
 <213> *Homo sapiens*
 5
 <400> 387
 uugguccccu ucaaccagcu a 21
 10
 <210> 388
 <211> 21
 <212> ARN
 <213> *Homo sapiens*
 15
 <400> 388
 ugugacuggu ugaccagagg g 21
 20
 <210> 389
 <211> 23
 <212> ARN
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 389
 uauggcuuuu uauuccuaug uga 23
 25
 <210> 390
 <211> 22
 <212> ARN
 <213> *Homo sapiens*
 30
 <400> 390
 uauggcuuuu cauuccuaug ug 22
 35
 <210> 391
 <211> 23
 <212> ARN
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 391
 acuccauuug uuuugaugau gga 23
 40
 <210> 392
 <211> 22
 <212> ARN
 <213> *Homo sapiens*
 45
 <400> 392
 uauugcuuaa gaauacgcu ag 22
 50
 <210> 393
 <211> 17
 <212> ARN
 <213> *Homo sapiens*
 <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

<213> *Homo sapiens*
 <400> 395
 5 agugguuuuu ccuauggua g 21
 <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
 20 uguaguguuu ccuacuuuau gga 23
 <210> 398
 <211> 20
 <212> ARN
 <213> *Homo sapiens*
 25 <400> 398
 cauaaaguag aaagcacuac 20
 <210> 399
 <211> 22
 <212> ARN
 <213> *Homo sapiens*
 30 <400> 399
 35 ugagaugaag cacuguagcu ca 22
 <210> 400
 <211> 22
 <212> ARN
 <213> *Homo sapiens*
 40 <400> 400
 45 uacaguauag augauguacu ag 22
 <210> 401
 <211> 24
 <212> ARN
 <213> *Homo sapiens*
 50 <400> 401
 guccaguuuu cccaggaauc ccuu 24
 <210> 402
 <211> 22
 <212> ARN
 <213> *Homo sapiens*
 55 <400> 402
 60 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 agcucuuuga 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 acaaaguga	20
	<210> 411 <211> 22 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 411 uagguuaucc guguugccuu cg	22

ES 2 536 437 T3

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

 <400> 412
 aaucauacac gguugaccua uu 22

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

 15 <400> 413
 uuaaugcuaa ucgugauagg gg 22

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

 <400> 414
 aacauucaac gcugucggug agu 23
 25
 <210> 415
 <211> 24
 <212> ARN
 <213> *Homo sapiens*
 30
 <400> 415
 aacauucauu gcugucggug gguu 24

 <210> 416
 <211> 22
 <212> ARN
 <213> *Homo sapiens*
 35
 <400> 416
 aacauucaac cugucgguga gu 22
 40
 <210> 417
 <211> 22
 <212> ARN
 <213> *Homo sapiens*
 45
 <400> 417
 uuggcaaug guagaacua ca 22
 50
 <210> 418
 <211> 21
 <212> ARN
 <213> *Homo sapiens*
 55
 <400> 418
 ugguucuaga cuugccaacu a 21

 <210> 419
 <211> 23
 <212> ARN
 <213> *Homo sapiens*
 60
 <400> 419
 uaggcacug guagauuca cug 23
 65
 <210> 420

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

5 <400> 420
 uggacggaga acugauaagg gu 22

<210> 421
 <211> 18
 <212> ARN
 <213> *Homo sapiens*

10

<400> 421
 uggagagaaa ggcaguuc 18

15

<210> 422
 <211> 23
 <212> ARN
 <213> *Homo sapiens*

20

<400> 422
 caaagaauuc uccuuuuggg cuu 23

25

<210> 423
 <211> 21
 <212> ARN
 <213> *Homo sapiens*

30

<400> 423
 ucgugucuug uguugcagcc g 21

<210> 424
 <211> 22
 <212> ARN
 <213> *Homo sapiens*

35

<400> 424
 caucccuugc augguggagg gu 22

40

<210> 425
 <211> 23
 <212> ARN
 <213> *Homo sapiens*

45

<400> 425
 gugccuacug agcugauauc agu 23

<210> 426
 <211> 22
 <212> ARN
 <213> *Homo sapiens*

50

<400> 426
 ugauauguuu gauauuuag gu 22

55

<210> 427
 <211> 22
 <212> ARN
 <213> *Homo sapiens*

60

<400> 427
 caacggauc ccaaaagcag cu 22

65

<210> 428
 <211> 21
 <212> ARN

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

	<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>	
70	<400> 443 gugaaauguu uaggaccacu ag	22
75	<210> 444 <211> 22 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
80	<400> 444 uucccuuugu cauccuaugc cu	22

ES 2 536 437 T3

<210> 445
 <211> 22
 <212> ARN
 5 <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

 <210> 447
 <211> 22
 20 <212> ARN
 <213> *Homo sapiens*

 <400> 447
 25 auaagacgag caaaaagcuu gu 22

 <210> 448
 <211> 21
 <212> ARN
 <213> *Homo sapiens*
 30
 <400> 448
 cugugcgugu gacagcggu g 21

 <210> 449
 <211> 22
 <212> ARN
 <213> *Homo sapiens*
 35
 <400> 449
 40 uuccuuuugu cauccuucgc cu 22

 <210> 450
 <211> 21
 <212> ARN
 <213> *Homo sapiens*
 45
 <400> 450
 uaacagucuc cagucacggc c 21

 <210> 451
 <211> 22
 <212> ARN
 <213> *Homo sapiens*
 50
 <400> 451
 55 accaucgacc guugauugua cc 22

 <210> 452
 <211> 21
 <212> ARN
 <213> *Homo sapiens*
 60
 <400> 452
 65 acagcaggca cagacaggca g 21

 <210> 453

<211> 21
 <212> ARN
 <213> *Homo sapiens*

5 <400> 453
 augaccuaug aauugacaga c 21

<210> 454
 <211> 21
 <212> ARN
 <213> *Homo sapiens*

10

<400> 454
 uaaucucagc uggcaacugu g 21

15

<210> 455
 <211> 24
 <212> ARN
 <213> *Homo sapiens*

20

<400> 455
 uacugcauca ggaacugauu ggau 24

25

<210> 456
 <211> 21
 <212> ARN
 <213> *Homo sapiens*

30

<400> 456
 uugugcuuga ucuaaccaug u 21

<210> 457
 <211> 21
 <212> ARN
 <213> *Homo sapiens*

35

<400> 457
 ugauugucca aacgcaauuc u 21

40

<210> 458
 <211> 21
 <212> ARN
 <213> *Homo sapiens*

45

<400> 458
 ccacaccgua ucugacacuu u 21

<210> 459
 <211> 23
 <212> ARN
 <213> *Homo sapiens*

50

<400> 459
 agcuacauug ucugcugggu uuc 23

55

<210> 460
 <211> 24
 <212> ARN
 <213> *Homo sapiens*

60

<400> 460
 agcuacauuc ggcuacuggg ucuc 24

65

<210> 461
 <211> 21
 <212> ARN

ES 2 536 437 T3

<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 cucauccg u 21
 <210> 464
 <211> 22
 <212> ARN
 25 <213> *Homo sapiens*
 <400> 464
 ugguuuaccg ucccacuac au 22
 30 <210> 465
 <211> 23
 <212> ARN
 <213> *Homo sapiens*
 35 <400> 465
 cagugcaua guauuguca agc 23
 <210> 466
 <211> 23
 40 <212> ARN
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 466
 45 uaagugcuuc cauguuuugg uga 23
 <210> 467
 <211> 23
 <212> ARN
 <213> *Homo sapiens*
 50 <400> 467
 acuuuacau ggaagugcuu ucu 23
 <210> 468
 <211> 23
 55 <212> ARN
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 468
 60 uaagugcuuc cauguuuuuag ug 23
 <210> 469
 <211> 22
 <212> ARN
 <213> *Homo sapiens*
 65 <400> 469

uuuaacaugg gguaccugc ug 22

5 <210> 470
<211> 23
<212> ARN
<213> *Homo sapiens*

10 <400> 470
uaagugcuuc cauguuucag ugg 23

15 <210> 471
<211> 23
<212> ARN
<213> *Homo sapiens*

20 <400> 471
uaagugcuuc cauguugag ugu 23

25 <210> 472
<211> 23
<212> ARN
<213> *Homo sapiens*

30 <400> 472
aaaagcuggg uugagagggc gaa 23

35 <210> 473
<211> 21
<212> ARN
<213> *Homo sapiens*

40 <400> 473
uaagccaggg auugugggu c 21

45 <210> 474
<211> 22
<212> ARN
<213> *Homo sapiens*

50 <400> 474
gcacauuaca cggucgaccu cu 22

55 <210> 475
<211> 23
<212> ARN
<213> *Homo sapiens*

60 <400> 475
cgcauccccu agggcauugg ugu 23

65 <210> 476
<211> 22
<212> ARN
<213> *Homo sapiens*

70 <400> 476
ccacugcccc aggugcugcu gg 22

75 <210> 477
<211> 21
<212> ARN
<213> *Homo sapiens*

80 <400> 477
ccuaguaggu guccaguaag u 21

ES 2 536 437 T3

<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
 cuggccucu 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*
 30
 <400> 482
 ucaagagcaa uaacgaaaaa ugu 23
 <210> 483
 <211> 23
 <212> ARN
 <213> *Homo sapiens*
 35
 <400> 483
 uccagcuccu auaugaugcc uuu 23
 <210> 484
 <211> 23
 <212> ARN
 <213> *Homo sapiens*
 40
 <400> 484
 uccagcauca gugauuuugu uga 23
 <210> 485
 <211> 21
 <212> ARN
 <213> *Homo sapiens*
 45
 <400> 485
 uccuguccu ccaggagcuc a 21
 <210> 486
 <211> 23

<212> ARN
 <213> *Homo sapiens*

 <400> 486
 5 uccgucucag uuacuuuaua gcc 23

 <210> 487
 <211> 24
 <212> ARN
 10 <213> *Homo sapiens*

 <400> 487
 ucucacacag aaaucgcacc cguc 24

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

 20 <400> 488
 ugcugacucc uaguccaggg c 21

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

 <400> 489
 30 ugucugcccg caugccugcc ucu 23

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

 <400> 490
 aaaugcacuu uagcaauggu ga 22

 40 <210> 491
 <211> 22
 <212> ARN
 <213> *Homo sapiens*

 45 <400> 491
 acauagagga aaauccacgu uu 22

 <210> 492
 <211> 21
 <212> ARN
 50 <213> *Homo sapiens*

 <400> 492
 aaauauacau gguugaucuu u 21

 55 <210> 493
 <211> 21
 <212> ARN
 <213> *Homo sapiens*

 60 <400> 493
 gccugcuggg guggaaccug g 21

 <210> 494
 <211> 21
 <212> ARN
 65 <213> *Homo sapiens*

ES 2 536 437 T3

<400> 494
 gugccgccau cuuuugagug u 21

5 <210> 495
 <211> 23
 <212> ARN
 <213> *Homo sapiens*

10 <400> 495
 aaagugcugc gacauuugag cgu 23

15 <210> 496
 <211> 22
 <212> ARN
 <213> *Homo sapiens*

20 <400> 496
 acucaaaaug gggcgcuuu cc 22

25 <210> 497
 <211> 23
 <212> ARN
 <213> *Homo sapiens*

30 <400> 497
 gaagugcuuc gauuuugggg ugu 23

35 <210> 498
 <211> 22
 <212> ARN
 <213> *Homo sapiens*

35 <400> 498
 uuauaaauaca accugauaag ug 22

REIVINDICACIONES

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

5 medir en una muestra de ensayo del sujeto los niveles de un grupo de productos génicos miR que consiste en, miR-223, miR-21, miR-103-2, miR-136, miR-125b-2, miR-103-1, miR-222, miR-212 prec, miR-125b-1, miR-100, miR-92-1, miR-96, miR-192, miR-23a, miR-215, miR-7-2, miR-138-2, miR-99b, miR-33b, miR-218-2, miR-92-2, miR-25, miR-191, miR-221, miR-214, miR-107, miR-24-1 y miR-24-2
 10 en donde una alteración en los niveles del grupo de productos génicos miR en la muestra de tejido de estómago 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 estómago.

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

15 i) un aumento en los niveles de los productos génicos miR-223, miR-21, miR-103-2, miR-125b-2, miR-103-1, miR-222, miR-125b-1, miR-100, miR-92-1, miR-192, miR-23a, miR-215, miR-7-2, miR-99b, miR-92-2, miR-25, miR-191, miR-221, miR-214, miR-107, miR-24-1 and miR-24-2 en la muestra de ensayo, en relación con los niveles del producto o productos génicos correspondientes, y
 20 ii) una disminución en los niveles de los productos génicos miR-218-2, miR-136, miR-212 prec, miR-96, miR-138-2 y miR-33b 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 estómago de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la medición de los niveles del grupo de productos génicos miR comprende:

25 (1) transcribir de forma inversa:

miR-223, miR-21, miR-103-2, miR-136, miR-125b-2, miR-103-1, miR-222, miR-212 prec, miR-125b-1, miR-100, miR-92-1, miR-96, miR-192, miR-23a, miR-215, miR-7-2, miR-138-2, miR-99b, miR-33b, miR-218-2, miR-92-2, miR-25, miR-191, miR-221, miR-214, miR-107, miR-24-1 y miR-24-2 provenientes de una muestra de ensayo obtenida del sujeto para proporcionar oligodesoxinucleótidos diana de miR-223, miR-21, miR-103-2, miR-136, miR-125b-2, miR-103-1, miR-222, miR-212 prec, miR-125b-1, miR-100, miR-92-1, miR-96, miR-192, miR-23a, miR-215, miR-7-2, miR-138-2, miR-99b, miR-33b, miR-218-2, miR-92-2, miR-25, miR-191, miR-221, miR-214, miR-107, miR-24-1 y miR-24-2; e

35 (2) hibridar:

los oligodesoxinucleótidos diana de ARN miR-223, miR-21, miR-103-2, miR-136, miR-125b-2, miR-103-1, miR-222, miR-212 prec, miR-125b-1, miR-100, miR-92-1, miR-96, miR-192, miR-23a, miR-215, miR-7-2, miR-138-2, miR-99b, miR-33b, miR-218-2, miR-92-2, miR-25, miR-191, miR-221, miR-214, miR-107, miR-24-1 y miR-24-2 con una microserie que comprende oligonucleotidos sonda específicos de miRNA que incluye oligonucleotidos sonda específicos de miR-223, miR-21, miR-103-2, miR-136, miR-125b-2, miR-103-1, miR-222, miR-212 prec, miR-125b-1, miR-100, miR-92-1, miR-96, miR-192, miR-23a, miR-215, miR-7-2, miR-138-2, miR-99b, miR-33b, miR-218-2, miR-92-2, miR-25, miR-191, miR-221, miR-214, miR-107, miR-24-1 y miR-24-2 para proporcionar un perfil de hibridación para la muestra de ensayo; y en donde la determinación de una alteración de los niveles de los productos génicos miR-223, miR-21, miR-103-2, miR-136, miR-125b-2, miR-103-1, miR-222, miR-212 prec, miR-125b-1, miR-100, miR-92-1, miR-96, miR-192, miR-23a, miR-215, miR-7-2, miR-138-2, miR-99b, miR-33b, miR-218-2, miR-92-2, miR-25, miR-191, miR-221, miR-214, miR-107; miR-24-1 y miR-24-2 en la muestra de ensayo, en relación con los niveles de los productos génicos miR-223, miR-21, miR-103-2, miR-136, miR-125b-2, miR-103-1, miR-222, miR-212 prec, miR-125b-1, miR-100, miR-92-1, miR-96, miR-192, miR-23a, miR-215, miR-7-2, miR-138-2, miR-99b, miR-33b, miR-218-2, miR-92-2, miR-25, miR-191, miR-221, miR-214, miR-107, miR-24-1 y miR-24-2 en una muestra de control comprende:

55 (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 miR-223, miR-21, miR-103-2, miR-136, miR-125b-2, miR-103-1, miR-222, miR-212 prec, miR-125b-1, miR-100, miR-92-1, miR-96, miR-192, miR-23a, miR-215, miR-7-2, miR-138-2, miR-99b, miR-33b, miR-218-2, miR-92-2, miR-25, miR-191, miR-221, miR-214, miR-107, miR-24-1 y miR-24-2 es indicativa de que el sujeto tiene cáncer de estómago.

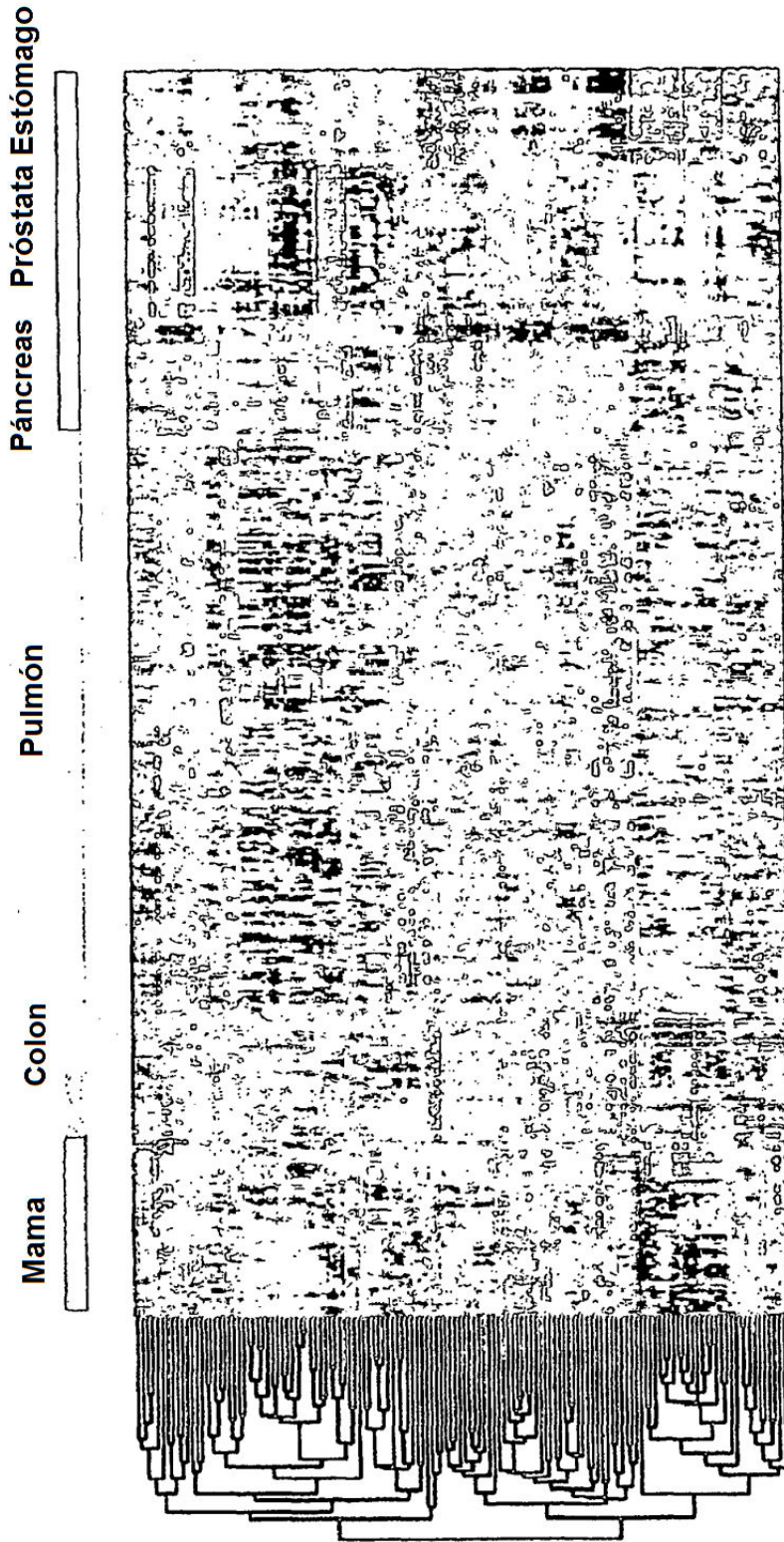


FIG. 1

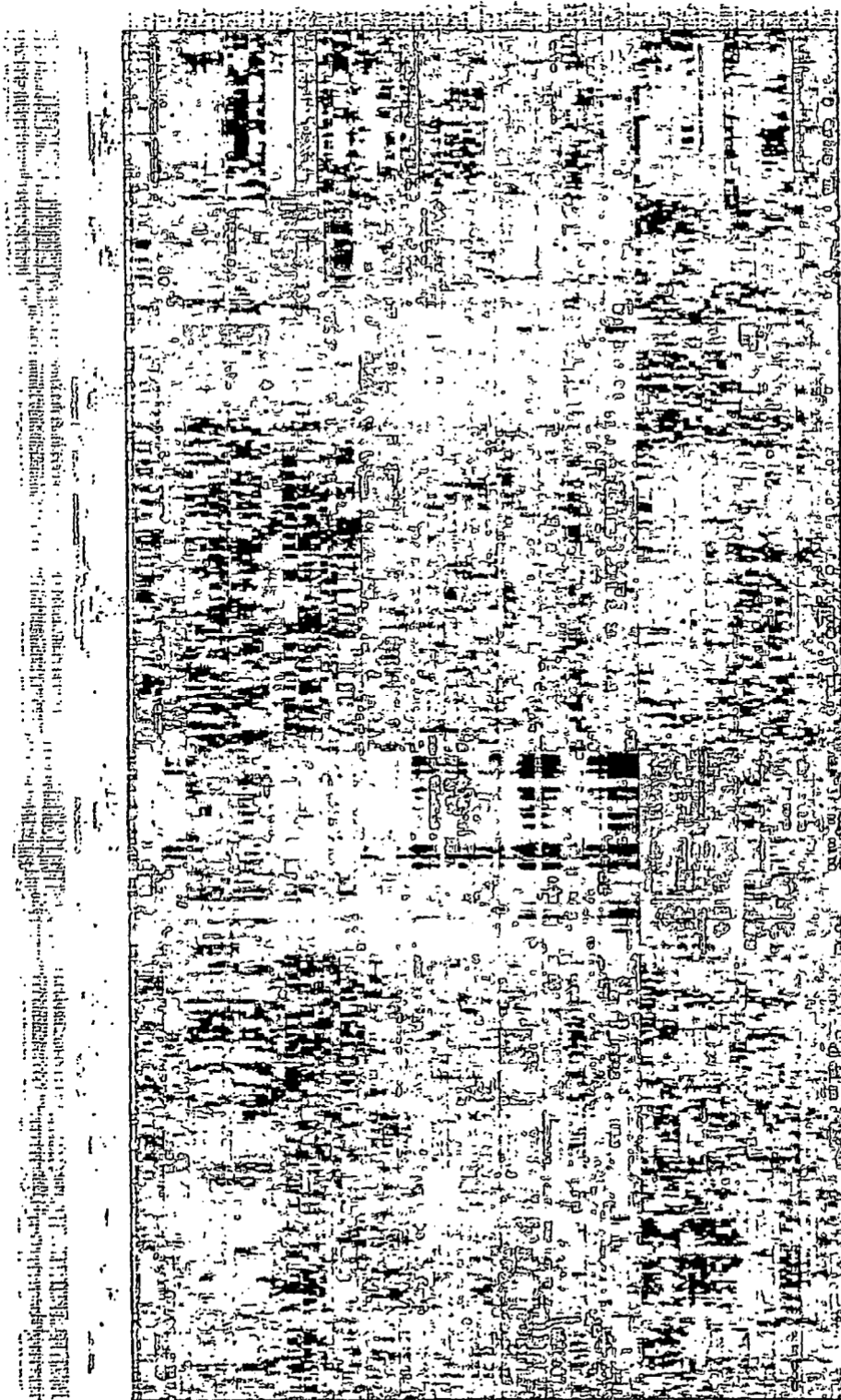


FIG. 2

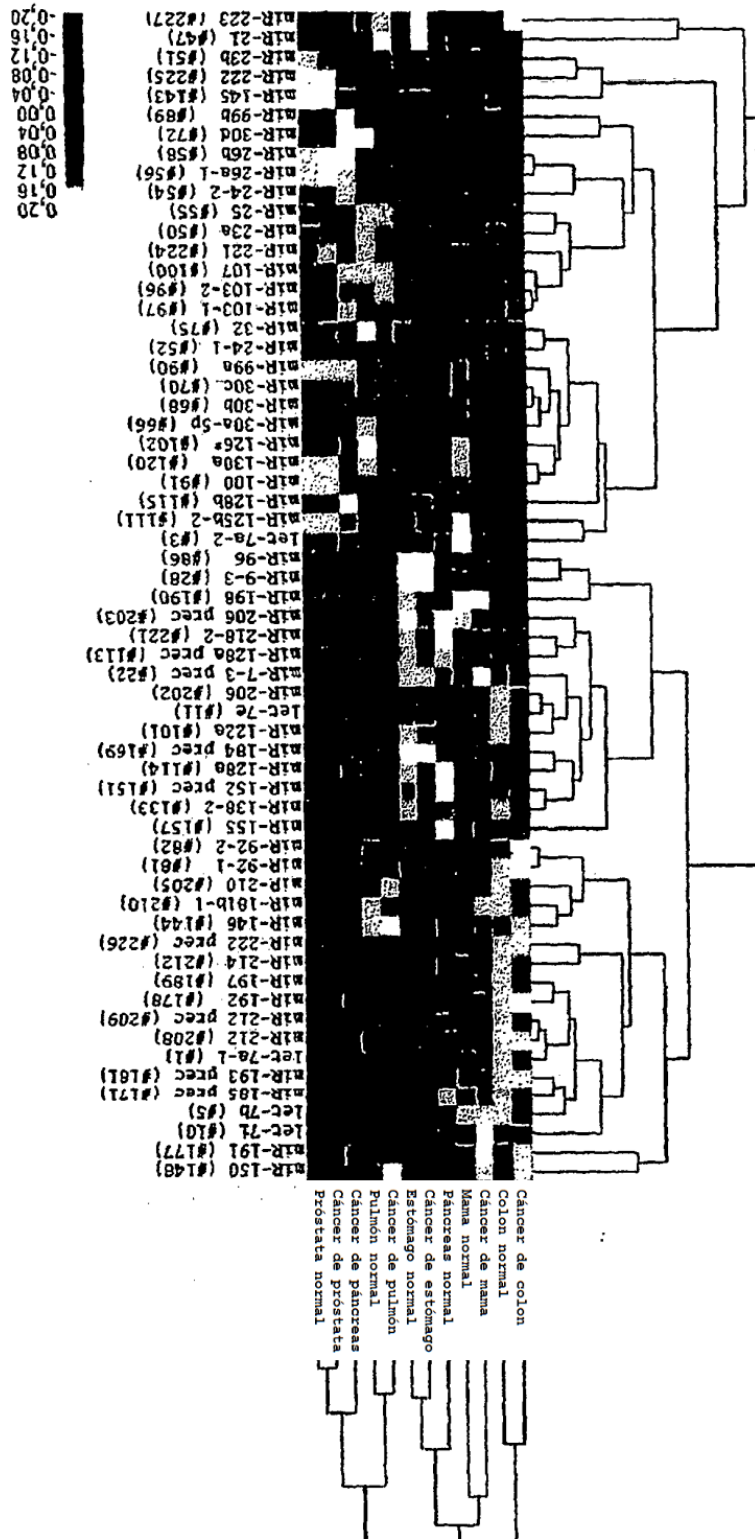


FIG. 3

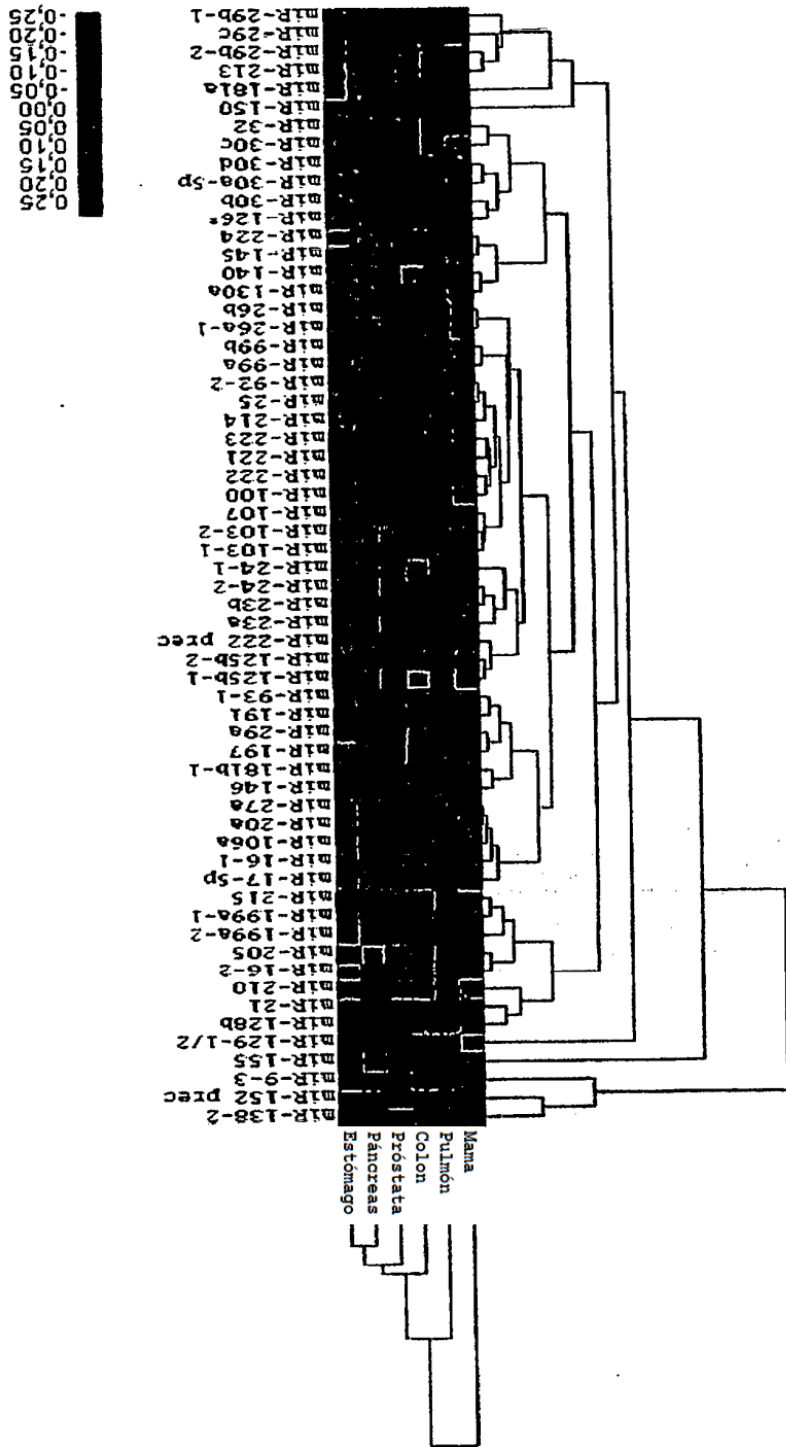


FIG. 4

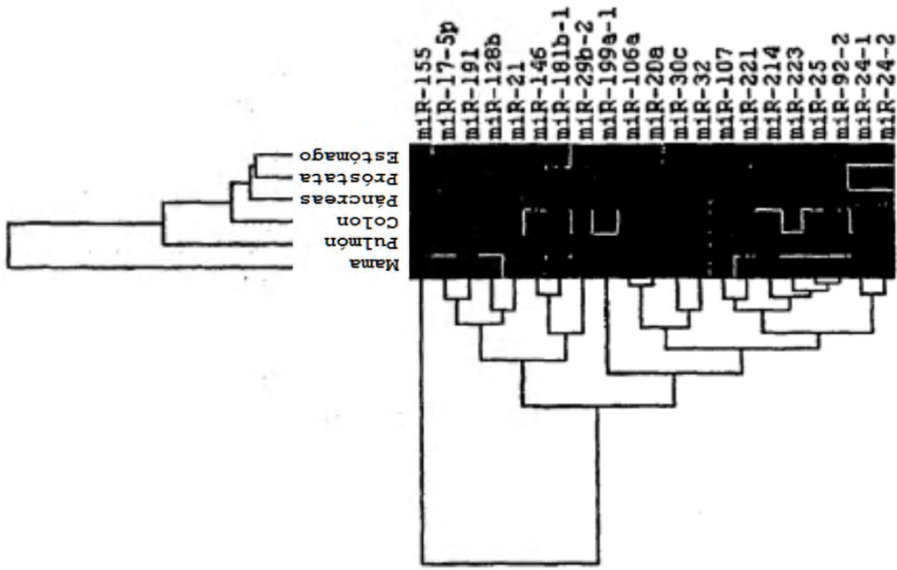
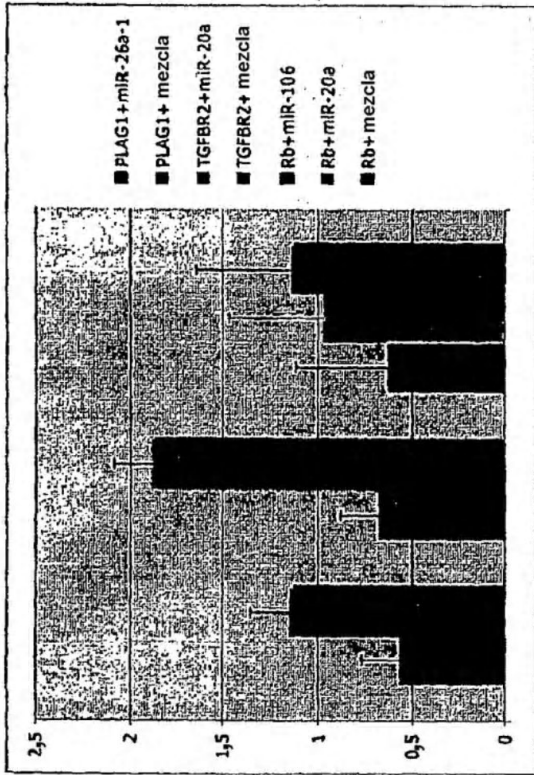
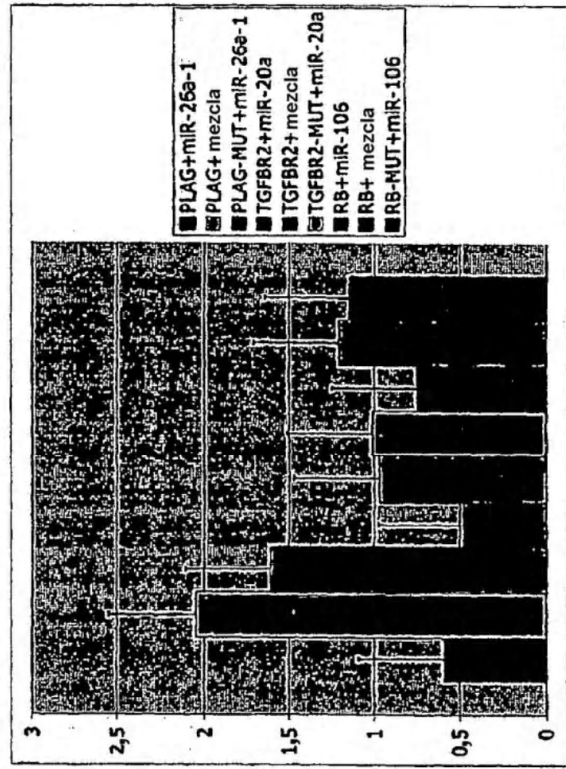


FIG. 5



factor de cambio



factor de cambio

FIG. 6A



FIG. 6B

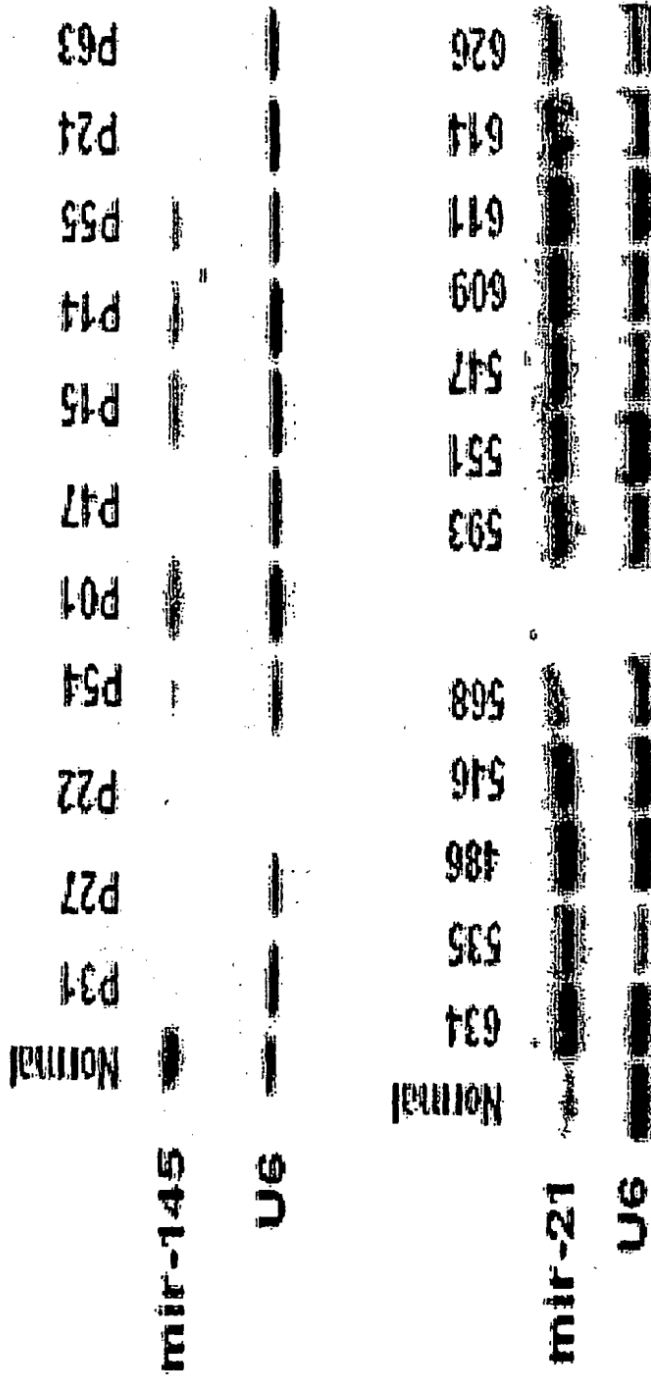


FIG. 7

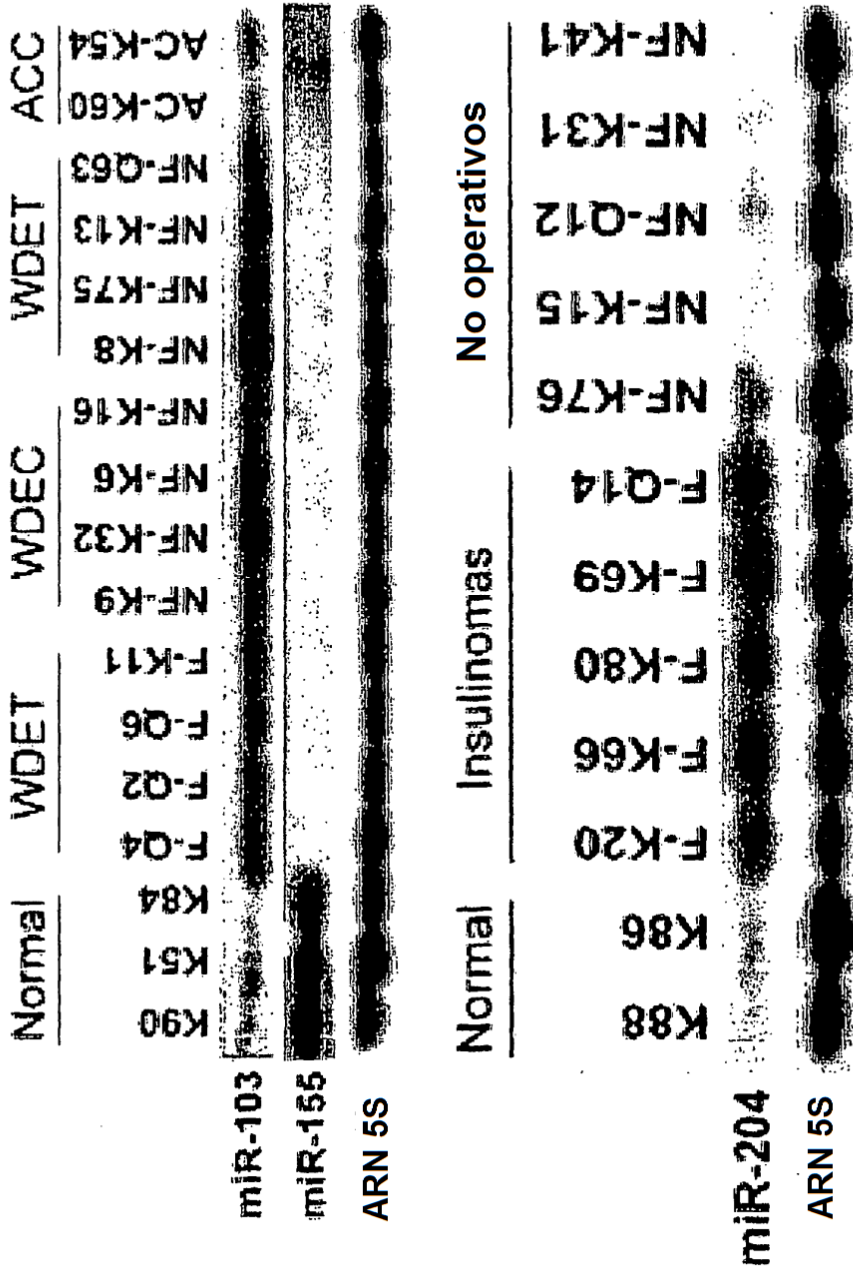


FIG. 8