

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 537 880**

51 Int. Cl.:

C12Q 1/68 (2006.01)

C12N 15/11 (2006.01)

C12N 15/113 (2010.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.01.2007 E 12154346 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.04.2015 EP 2468891**

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

30 Prioridad:

05.01.2006 US 756585 P

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

15.06.2015

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 2 537 880 T3

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

DESCRIPCIÓN

Métodos basados en microARN para el diagnóstico de cáncer de próstata o cánceres de estómago

5 **Apoyo del Gobierno**

La presente invención fue apoyada, completamente o en parte, por las Subvenciones de Proyectos de Programa Nº P01CA76259, P01CA81534 y P30CA56036 del Instituto Nacional del Cáncer. El Gobierno tiene ciertos derechos en la presente invención.

10

Antecedentes

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

15

Por ejemplo, el cáncer de próstata es el tumor maligno no cutáneo diagnosticado más frecuentemente entre hombres en países industrializados y, en los Estados Unidos, 1 de cada 8 hombres desarrollarán cáncer de próstata durante su vida (Simard, J. *et al.*, *Endocrinology* 143(6): 2029-40 (2002)). La incidencia del cáncer de próstata ha aumentado drásticamente durante las últimas décadas y el cáncer de próstata es ahora una causa principal de muerte en los Estados Unidos y en Europa Occidental (Peschel, R. E. y J. W. Colberg, *Lancet* 4: 233-41 (2003); Nelson, W. G. *et al.*, *N. Engl. J. Med* 349(4): 366-81 (2003)). Los hombres con cáncer de próstata están afectados por una reducción media de 40 % en la esperanza de vida. Si se detecta de forma temprana, antes de la metástasis y propagación local más allá de la cápsula, el cáncer de próstata puede con frecuencia curarse (por ejemplo, usando cirugía). Sin embargo, si se diagnostica después de su propagación y metátesis 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.

20

25

30

35

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 Syrjakoski, K., *et al.*, *J. Natl. Cancer Inst.* 92: 1529-31 (2000)). A pesar de investigación considerable sobre terapias para cáncer de mama, el cáncer de mama sigue siendo difícil de diagnosticar y tratar eficazmente, y la alta mortalidad observada en pacientes con cáncer de mama indica que se necesitan mejoras en el diagnóstico, tratamiento y prevención de la enfermedad.

50

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).

55

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/docroot/STT/stt_0_2004.asp, accedida el 21 de agosto de 2005). Debido a que el cáncer de estómago puede aparecer sin síntomas, puede estar en estadios avanzados en el momento en que se realice el diagnóstico. Después el tratamiento se dirige a aumentar la comodidad del paciente y mejorar su calidad de vida.

5 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
10 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
15 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.

20 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
25 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.

30 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
35 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)).

40 El documento WO 2004/043387 presenta expresión diferencial de miR-15 y miR-16 en cáncer de próstata y un método de diagnóstico que comprende determinar el nivel de dichos miR. El documento WO 2005/078139 presenta un método de diagnóstico de un cáncer gástrico que comprende evaluar el nivel de miR expresados
45 diferencialmente. JUN LU *et al.* ("MicroRNA expression profiles classify human cancers", 2005, Nature 435 (7043): 834-838) presenta análisis de expresión de 217 miARN de mamífero en una plataforma de perfiles de expresión de miARN de citometría de flujo basada en perlas e identifica 131 miARN incluyendo miR-218 que están sobre (129) o infraexpresados (2) en muestras normales frente a muestras de cáncer. 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 divulgación
50 proporciona métodos y composiciones para el diagnóstico y tratamiento de cánceres sólidos.

Sumario

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

En consecuencia, se proporcionan métodos para diagnosticar si un sujeto tiene, o está en riesgo de desarrollar, un cáncer sólido. De acuerdo con los métodos proporcionados, el nivel de al menos un producto génico de miR en una muestra de ensayo del sujeto se compara con el nivel de un producto génico de miR correspondiente en una
60 muestra de control. Una alteración (por ejemplo, un aumento, una reducción) en el nivel del producto génico de miR en la muestra de ensayo, en relación con el nivel de un producto génico de miR correspondiente en una muestra de control, es indicativa de que el sujeto tiene, o está en riesgo de desarrollar, un cáncer sólido. El cáncer sólido puede ser cualquier cáncer que surja de órganos y tejidos sólidos. En ciertas realizaciones, el cáncer sólido es cáncer de estómago, cáncer de mama, cáncer pancreático, cáncer de colon, cáncer de pulmón o cáncer de próstata. En realizaciones particulares, el cáncer sólido no es cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, cáncer
65 pancreático o cáncer gastrointestinal.

- 5 En una realización, el al menos un producto génico de miR medido en la muestra de ensayo se selecciona del grupo que consiste en miR-21, miR-191, miR-17-5p y combinaciones de los mismos. En otra realización, 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.
- 10 En una realización, 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.
- 15 En otra realización, el cáncer sólido es cáncer de colon, cáncer de estómago, cáncer de próstata o cáncer de páncreas y el al menos un producto génico de miR medido en la muestra de ensayo es miR-218-2.
- 20 En una cierta realización, 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. En una realización relacionada, 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.
- 25 En otra realización, 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.
- 30 En otra realización más, 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.
- 35 En una realización adicional, el cáncer sólido es cáncer pancreático y el al menos un producto génico de miR medido en la muestra de ensayo se selecciona del grupo que consiste en miR-103-1, miR-103-2, miR-155, miR-204 y combinaciones de los mismos.
- 40 En una realización relacionada, 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.
- 45 En otra realización, 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.
- 50 En otra realización más, 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.
- 55 El nivel del al menos un producto génico de miR puede medirse usando diversas técnicas que son bien conocidas 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 de al menos un producto génico 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 uno o más oligonucleótidos sonda específicos de miARN (por ejemplo, que hibridan con una micromatriz que comprende
- 60
- 65

varios 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 de al menos un miARN en la muestra de ensayo en relación con la muestra de control es indicativa de que el sujeto tiene, o está en riesgo de desarrollar, un cáncer sólido. En una realización particular, los oligonucleótidos diana se hibridan con una microserie que comprende oligonucleótidos sonda específicos de miARN para uno o más miARN seleccionados del grupo que consiste en miR-21, miR-17-5p, miR-191, miR-29b-2, miR-223, miR-128b, miR-199a-1, miR-24-1, miR-24-2, miR-146, miR-155, miR-181b-1, miR-20a, miR-107, miR-32, miR-92-2, miR-214, miR-30c, miR-25, miR-221, miR-106a y combinaciones de los mismos.

También se proporcionan métodos para inhibir tumorigénesis en un sujeto que tiene, o se sospecha que tiene, un cáncer sólido (por ejemplo, cáncer de próstata, cáncer de estómago, cáncer pancreático, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de colon), en el que al menos un producto génico de miR está desregulado (por ejemplo, regulado negativamente, regulado positivamente) en las células de cáncer del sujeto. Cuando el al menos un producto génico de miR aislado está regulado negativamente en las células de cáncer, el método comprende administrar una cantidad eficaz de un producto génico de miR aislado, una variante aislada o un fragmento biológicamente activo del producto génico de miR o variante, de modo que se inhiba la proliferación de células cancerosas en el sujeto. En una realización adicional, el al menos un producto génico de miR aislado se selecciona del grupo que consiste en miR-145, miR-155, miR-218-2 y combinaciones de los mismos. En una realización, el producto génico de miR no es 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 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 un “compuesto de inhibición de la expresión de miR”), de modo que se inhibe la proliferación de células cancerosas en el sujeto. En una realización 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.

En una realización relacionada, los métodos para inhibir la tumorigénesis en un sujeto comprenden 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. En una realización, la cantidad del producto génico de miR expresado en las células cancerosas es 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 para esta realización incluyen miR-145, miR-155, miR-218-2 y combinaciones de los mismos, entre otros. En una realización particular, el producto génico de miR no es miR-15a o miR-16-1. En otra realización, la cantidad del producto génico de miR expresado en las células cancerosas es mayor que la cantidad del producto génico de miR expresado en la célula de control (por ejemplo, células de control), y se administra al sujeto una cantidad eficaz de al menos un compuesto para inhibir la expresión del al menos un producto génico de miR regulado positivamente. Los compuestos adecuados para inhibir la expresión del al menos un producto génico de miR incluyen, pero sin limitación, compuestos que inhiben la expresión de miR-21, miR-17-5p, miR-191, miR-29b-2, miR-223, miR-128b, miR-199a-1, miR-24-1, miR-24-2, miR-146, miR-155, miR-181b-1, miR-20a, miR-107, miR-32, miR-92-2, miR-214, miR-30c, miR-25, miR-221, miR-106a y combinaciones de los mismos.

También se proporcionan 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). En una realización, las composiciones farmacéuticas comprenden al menos un producto génico de miR aislado y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En una realización particular, el al menos un producto génico de miR corresponde a un producto génico de miR que tenga una nivel reducido de expresión en células cancerosas en relación con las células de control. En ciertas realizaciones, el producto génico de miR aislado se selecciona del grupo que consiste en miR-145, miR-155, miR-218-2 y combinaciones de los mismos.

En otra realización, las composiciones farmacéuticas proporcionadas comprenden al menos un compuesto de inhibición de la expresión de miR y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En una realización particular, el al menos un compuesto de inhibición de la expresión de miR es específico de un producto génico de miR cuya expresión es mayor en células cancerosas que en células de control. En ciertas realizaciones, el compuesto de inhibición de la expresión 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.

También se proporcionan 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. En una

realización, 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 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. En una realización particular, el al menos un producto génico de miR asociado con niveles de expresión reducidos en células de cáncer sólido se selecciona del grupo que consiste en miR-145, miR-155, miR-218-2 y combinaciones de los mismos.

En otras realizaciones, 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 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. En una realización particular, el al menos un producto génico de miR asociado con niveles de expresión aumentados en células de cáncer sólido 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.

Breve descripción de los dibujos

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

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.

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.

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

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.

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.

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

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,

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.

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

Descripción detallada

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

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

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

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

Tabla 1a- Secuencias precursoras de microARN humano

Nombre del Precursor	Secuencia (5' a 3')	SEC ID N°
<i>let-7a-1</i>	CACUGUGGGAUGAGGUAGUAGGUUGUAUAGUUUAGGGUCAC ACCCACCACUGGGAGAUAAACUAUACAUCUACUGUCUUUCCU AACGUG	1
<i>let-7a-2</i>	AGGUUGAGGUAGUAGGUUGUAUAGUUUAGAAUACAUCAAG GGAGAUAAUCUGUACAGCCUCCUAGCUUCCU	2
<i>let-7a-3</i>	GGGUGAGGUAGUAGGUUGUAUAGUUUGGGGCUCUGCCCUGCU AUGGGAUAAACUAUACAUCUACUGUCUUUCCU	3
<i>let-7a-4</i>	GUGACUGCAUGCUCUCCAGGUUGAGGUAGUAGGUUGUAUAGUU UAGAAUACACAAGGGAGAUAAUCUGUACAGCCUCCUAGCUUU CCUUGGGUCUUGCACUAAACAAC	4

ES 2 537 880 T3

<i>let-7b</i>	GGCGGGGUGAGGUAGUAGGUUGUGUGGUUUCAGGGCAGUGA UGUUGCCCCUCGGAAGAUAAACUAUACAACCUACUGCCUCCCC UG	5
<i>let-7c</i>	GCAUCCGGGUUGAGGUAGUAGGUUGUAUGGUUUAGAGUUACA CCCUGGGAGUUAACUGUACAACCUUCUAGCUUUCUUGGAGC	6
<i>let-7d</i>	CCUAGGAAGAGGUAGUAGGUUGCAUAGUUUUAGGGCAGGGAU UUUGCCCACAAGGAGGUAAACUAUACGACCUGCUGCCUUUCUU AGG	7
<i>let-7d-v1</i>	CUAGGAAGAGGUAGUAGUUUGCAUAGUUUUAGGGCAAAGAU UUUGCCCACAAGUAGUUAGCUAUACGACCUGCAGCCUUUUGU AG	8
<i>let-7d-v2</i>	CUGGCUGAGGUAGUAGUUUGCUGUUGGUCGGGUUGUGACA UUGCCCGCUGUGGAGAUAAACUGCGCAAGCUACUGCCUUGCUA G	9
<i>let-7e</i>	CCCGGGCUGAGGUAGGAGGUUGUAUAGUUGAGGAGGACACCC AAGGAGAUACUAUACGGCCUCCUAGCUUUCUCCCCAGG	10
<i>let-7f-1</i>	UCAGAGUGAGGUAGUAGAUUGUAUAGUUGUGGGGUAGUGAU UUUACCCUGUUCAGGAGAUAAACUAUACAUCUAUUGCCUCC CUGA	11
<i>let-7f-2-1</i>	CUGUGGGAUGAGGUAGUAGAUUGUAUAGUUGUGGGGUAGUG AUUUUACCCUGUUCAGGAGAUAAACUAUACAUCUAUUGCCUU CCCUGA	12
<i>let-7f-2-2</i>	CUGUGGGAUGAGGUAGUAGAUUGUAUAGUUUUAGGGUCAUA CCCCAUCUUGGAGAUAAACUAUACAGUCUACUGUCUUUCCCAC GG	13
<i>let-7g</i>	UUGCCUGAUUCCAGGCUGAGGUAGUAGUUUGUACAGUUUGAG GGUCUAUGAUACCACCCGGUACAGGAGAUAAACUGUACAGGCC ACUGCCUUGCCAGGAACAGCGCGC	14
<i>let-7i</i>	CUGGCUGAGGUAGUAGUUUGCUGUUGGUCGGGUUGUGACA UUGCCCGCUGUGGAGAUAAACUGCGCAAGCUACUGCCUUGCUA G	15
<i>miR-1b-1-1</i>	ACCUACUCAGAGUACAUAUCUUCUUUAUGUACCCAUAUGAACA UACAAUGCUAUGGAAUGUAAAGAAGUAUGUAUUUUUGGUAG GC	16
<i>miR-1b-1-2</i>	CAGCUAACAACUAGUAAUACCUACUCAGAGUACAUAUCUUCU UUUUAUGUACCCAUAUGAACAUAACAUGCUAUGGAAUGUAAAGA AGUAUGUAUUUUUGGUAGGCAAUA	17

<i>miR-1b-1-2</i>	GCCUGCUUGGGAAACAUAUCUUCUUUAUAUGCCCAUAUGGACC UGCUAAGCUAUGGAAUGUAAAGAAGUAUGUAUCUCAGGCCGG G	18
<i>miR-1b</i>	UGGGAAACAUAUCUUCUUUAUAUGCCCAUAUGGACCUGCUAAG CUAUGGAAUGUAAAGAAGUAUGUAUCUCA	19
<i>miR-1d</i>	ACCUACUCAGAGUACAUAUCUUCUUUAUGUACCCAUUAUGAACAA UACAAUGCUAUGGAAUGUAAAGAAGUAUGUAUUUUUGGUAG GC	20
<i>miR-7-1a</i>	UGGAUGUUGGCCUAGUUCUGUGUGGAAGACUAGUGAUUUUGU UGUUUUUAGAUAAACUAAAUCGACAACAAUCACAGUCUGCCA UAUGGCACAGGCCAUGCCUCUACA	21
<i>miR-7-1b</i>	UUGGAUGUUGGCCUAGUUCUGUGUGGAAGACUAGUGAUUUUG UUGUUUUUAGAUAAACUAAAUCGACAACAAUCACAGUCUGCC AUAUGGCACAGGCCAUGCCUCUACAG	22
<i>miR-7-2</i>	CUGGAUACAGAGUGGACCGGCUGGCCCAUCUGGAAGACUAG UGAUUUUGUUGUUGUCUACUGCGCUCAAACAACAAUCCCAG UCUACCUAAUGGUGCCAGCCAUCGCA	23
<i>miR-7-3</i>	AGAUUAGAGUGGCUGUGGUCUAGUGCUGUGUGGAAGACUAGU GAUUUUGUUGUUCUGAUGUACUACGACAACAAGUCACAGCCG GCCUCAUAGCGCAGACUCCCUUCGAC	24
<i>miR-9-1</i>	CGGGGUUGGUUGUUAUCUUGGUUAUCUAGCUGUAUGAGUGG UGUGGAGUCUUCAUAAAGCUAGAUAAACCGAAAGUAAAAUAA CCCCA	25
<i>miR-9-2</i>	GGAAGCGAGUUGUUAUCUUGGUUAUCUAGCUGUAUGAGUGU AUUGGUCUUCAUAAAGCUAGAUAAACCGAAAGUAAAAUCUCCU UCA	26
<i>miR-9-3</i>	GGAGGCCCGUUCUCUCUUGGUUAUCUAGCUGUAUGAGUGC CACAGAGCCGUCAUAAAGCUAGAUAAACCGAAAGUAGAAAUGA UUCUCA	27
<i>miR-10a</i>	GAUCUGUCUGUCUUCUGUAUAUACCCUGUAGAUCCGAAUUUG UGUAAGGAAUUUUGUGGUCACAAAUUCGUAUCUAGGGGAAUA UGUAGUUGACAUAACACUCCGCUCU	28
<i>miR-10b</i>	CCAGAGGUUGUAACGUUGUCUAUAUAUACCCUGUAGAACCGA AUUUGUGUGGUAUCCGUUAGUCACAGAUUCGAUUCUAGGGG AAUAUAUGGUCGAUGCAAAAACUUCA	29

<i>miR-15a-2</i>	GCGCGAAUGUGUGUUUAAAAAAAAUAAAACCUUGGAGUAAAG UAGCAGCACAUAAUGGUUUGUGGAUUUUGAAAAGGUGCAGGC CAUAUUGUGCUGCCUCAAAAUAAC	30
<i>miR-15a</i>	CCUUGGAGUAAAGUAGCAGCACAUAAUGGUUUGUGGAUUUUG AAAAGGUGCAGGCCAUUUGUGCUGCCUCAAAAUAACAAGG	31
<i>miR-15b-1</i>	CUGUAGCAGCACAUCAUGGUUACAUGCUACAGUCAAGAUGC GAAUCAUUUUUGCUGCUCUAG	32
<i>miR-15b-2</i>	UUGAGGCCUUAAGUACUGUAGCAGCACAUCAUGGUUUACA GCUACAGUCAAGAUGCAGAAUCAUUUUUGCUGCUCUAGAAAU UUAAGGAAAUUCAU	33
<i>miR-16-1</i>	GUCAGCAGUGCCUAGCAGCACGUAAAUAUUGGCGUUAAGAU UCUAAAUAUCUCCAGUAUUAACUGUGCUGCUGAAGUAAGG UUGAC	34
<i>miR-16-2</i>	GUUCCACUCUAGCAGCACGUAAAUAUUGGCGUAGUGAAAU AUUUAAACACCAAUUAUCUGUGCUGCUUUAGUGUGAC	35
<i>miR-16-13</i>	GCAGUGCCUAGCAGCACGUAAAUAUUGGCGUUAAGAUUCUA AAAUUAUCUCCAGUAUUAACUGUGCUGCUGAAGUAAGGU	36
<i>miR-17</i>	GUCAGAAUAUGUCAAGUGCUUACAGUGCAGGUAGUGAUU GUGCAUCUACUGCAGUGAAGGCACUUGUAGCAUUAUGGUGAC	37
<i>miR-18</i>	UGUUCUAAGGUGCAUCUAGUGCAGAUAGUGAAGUAGAUUAGC AUCUACUGCCCUAAGUGCUCUUCUGGCA	38
<i>miR-18-13</i>	UUUUUGUUCUAGGUGCAUCUAGUGCAGAUAGUGAAGUAGAU UAGCAUCUACUGCCCUAAGUGCUCUUCUGGCAUAAGAA	39
<i>miR-19a</i>	GCAGUCCUCUGUUAGUUUGCAUAGUUGCACUACAAGAAGAA UGUAGUUGUGCAAUCUAUGCAAACUGAUGGUGGCCUGC	40
<i>miR-19a-13</i>	CAGUCCUCUGUUAGUUUGCAUAGUUGCACUACAAGAAGAAU GUAGUUGUGCAAUCUAUGCAAACUGAUGGUGGCCUG	41

<i>miR-19b-1</i>	CACUGUUCUAUGG <u>UUAGUUU</u> UGCAGGUUUGCAUCCAGCUGUG UGAUAAUUCUGCUGUGCAA <u>AAUCCAUGCAA</u> AAACUGACUGUGGUA GUG	42
<i>miR-19b-2</i>	ACAUUGCUACUACAAU <u>UAGUUU</u> UGCAGGUUUGCAUUUCAGC GUAUAUAUGUAUAUGUGGCUGUGCAA <u>AAUCCAUGCAA</u> AAACUGA UUGUGAUAAUGU	43
<i>miR-19b-13</i>	UUCUAUGG <u>UUAGUUU</u> UGCAGGUUUGCAUCCAGCUGUGUGAUA UUCUGCUGUGCAA <u>AAUCCAUGCAA</u> AAACUGACUGUGGUAG	44
<i>miR-19b-X</i>	UUACAAU <u>UAGUUU</u> UGCAGGUUUGCAUUUCAGCGUAUAUAUGU AUAUGUGGCUGUGCAA <u>AAUCCAUGCAA</u> AAACUGAUUGUGAU	45
<i>miR-20 (miR-20a)</i>	GUAGCACUAAAGUGC <u>UUAUAGUG</u> CAGGUAGUGUUUAGUUAUC UACUGCAUUAUGAGCACUAAAGUACUGC	46
<i>miR-21</i>	UGUCGGG <u>UAGCUUAUC</u> CAGACUGAUGUUGACUGUUGAAUCUCA UGGCAACACCAGUCGAUGGGCUGUCUGACA	47
<i>miR-21-17</i>	ACCUUGUCGGG <u>UAGCUUAUC</u> CAGACUGAUGUUGACUGUUGAAU CUCAUGGCAACACCAGUCGAUGGGCUGUCUGACA <u>UUUUG</u>	48
<i>miR-22</i>	GGCUGAGCCGCAGUAGUUCUUCAGUGGCAAGCUUUAUGUCCU GACCCAGCUAAAGCUGCCAGUUGAAGAACUGUUGCC <u>CCUCUGC</u> C	49
<i>miR-23a</i>	GGCCGGCUGGGG <u>UUCUGGG</u> GAUGGGAUUUGCUUCCUGUCAC AA <u>AUCACAUUGCC</u> AGGGAUUCCAACCGACC	50
<i>miR-23b</i>	CUCAGGUGCUCUGGCUGCUUGGGU <u>UCCUGGCAUGCUGAUUUG</u> UGACUUAAGAUUAAA <u>AUCACAUUGCC</u> AGGGAUUACCACGCAA CCACGACCUUGGC	51
<i>miR-23-19</i>	CCACGGCCGGCUGGGG <u>UUCUGGG</u> GAUGGGAUUUGCUUCCUG UCACAAAUCACAUUGCCAGGGAUUCCAACCGACCCUGA	52
<i>miR-24-1</i>	CUCCGGUGCCUACUGAGCUGAU <u>AUCAGUUCUCAUUUU</u> ACACA CUGGCUCAGUUCAGCAGGAACAGGAG	53

<i>miR-24-2</i>	CUCUGCCUCCCGUGCCUACUGAGCUGAAACACAGUUGGUUUG UGUACACUGGCUCAGUUCAGCAGGAACAGGG	54
<i>miR-24-19</i>	CCCUGGGCUCUGCCUCCCGUGCCUACUGAGCUGAAACACAGU UGGUUUGUGUACACUGGCUCAGUUCAGCAGGAACAGGGG	55
<i>miR-24-9</i>	CCCUCCGGUGCCUACUGAGCUGAUUUCAGUUCUCAUUUACA CACUGGCUCAGUUCAGCAGGAACAGCAUC	56
<i>miR-25</i>	GGCCAGUGUUGAGAGGGCGGAGACUUGGGCAAUUGCUGGACGC UGCCCUGGGCAUUGCACUUGUCUCGGUCUGACAGUGCCGGCC	57
<i>miR-26a</i>	AGGCCGUGGCCUCGUUCAAGUAAUCCAGGAUAGGCUGUGCAG GUCCCAAUGGCCUAUCUUGGUUACUUGCACGGGGACGCGGGC CU	58
<i>miR-26a-1</i>	GUGGCCUCGUUCAAGUAAUCCAGGAUAGGCUGUGCAGGUCCC AAUGGGCCUAUUCUUGGUUACUUGCACGGGGACGC	59
<i>miR-26a-2</i>	GGCUGUGGCUGGAUUCAAGUAAUCCAGGAUAGGCUGUUCCA UCUGUGAGGCCUAUUCUUGAUUACUUGUUUCUGGAGGCAGCU	60
<i>miR-26b</i>	CCGGGACCCAGUUCAAGUAAUUCAGGAUAGGUUGUGUGCUGU CCAGCCUGUUCUCCAUAUACUUGGCUCGGGGACCGG	61
<i>miR-27a</i>	CUGAGGAGCAGGGCUUAGCUGCUUGUGAGCAGGGUCCACACC AAGUCGUGUUCACAGUGGCUAAGUUCGCCCCCCAG	62
<i>miR-27b-1</i>	AGGUGCAGAGCUUAGCUGAUUGGUGAACAGUGAUUGGUUCC GCUUUGUUCACAGUGGCUAAGUUCUGCACCU	63
<i>miR-27b-2</i>	ACCUCUCUACAAGGUGCAGAGCUUAGCUGAUUGGUGAACAG UGAUUGGUUCCGCUUUGUUCACAGUGGCUAAGUUCUGCACC UGAAGAGAAGGUG	64
<i>miR-27-19</i>	CCUGAGGAGCAGGGCUUAGCUGCUUGUGAGCAGGGUCCACAC CAAGUCGUGUUCACAGUGGCUAAGUUCGCCCCCCAGG	65

<i>miR-28</i>	GGUCCUUGCCCUCAAGGAGCUCACAGUCUAUUGAGUUACCUU UCUGACUUUCCCACUAGAUUGUGAGCUCCUGGAGGGCAGGCA CU	66
<i>miR-29a-2</i>	CCUUCUGUGACCCCUUAGAGGAUGACUGAUUUUUUUGGUGU UCAGAGUCAAUAAUAAUUUCUAGCACCAUCUGAAAUCGGUUA UAAUGAUUGGGGAAGAGCACCAUG	67
<i>miR-29a</i>	AUGACUGAUUUUUUUGGUGUUCAGAGUCAAUAAUAAUUUCU AGCACCAUCUGAAAUCGGUUAU	68
<i>miR-29b-1</i>	CUUCAGGAAGCUGGUUUCAUAUGGUGGUUUAGAUUUAAAUAG UGAUUGUCUAGCACCAUUUGAAAUCAGUGUUCUUGGGGG	69
<i>miR-29b-2</i>	CUUCUGGAAGCUGGUUUACAUGGUGGCCUAGAUUUUUCCA CUUUGUAUCUAGCACCAUUUGAAAUCAGUGUUUUAGGAG	70
<i>miR-29c</i>	ACCACUGGCCCAUCUCUUACACAGGCUGACCGAUUUCUCCUG GUGUUCAGAGUCUGUUUUUGUCUAGCACCAUUUGAAAUCGGU UAUGAUGUAGGGGGAAAAGCAGCAGC	71
<i>miR-30a</i>	GCGACUGUAAACAUCCUCGACUGGAAGCUGUGAAGCCACAGA UGGGCUUUCAGUCGGAUGUUUGCAGCUGC	72
<i>miR-30b-1</i>	AUGUAAACAUCCUACACUCAGCUGUAAUACAUGGAUUGGCUG GGAGGUGGAUGUUUACGU	73
<i>miR-30b-2</i>	ACCAAGUUUCAGUUCAUGUAAACAUCCUACACUCAGCUGUAA UACAUGGAUUGGCUGGGAGGUGGAUGUUUACUUCAGCUGACU UGGA	74
<i>miR-30c</i>	AGAUACUGUAAACAUCCUACACUCUCAGCUGUGGAAAGUAAG AAAGCUGGGAGAAGGCUGUUUACUCUUUCU	75
<i>miR-30d</i>	GUUGUUGUAAACAUCCCGACUGGAAGCUGUAAGACACAGCU AAGCUUCAGUCAGAUGUUUGCUGCUAC	76
<i>miR-30e</i>	CUGUAAACAUCCUUGACUGGAAGCUGUAAGGUGUUCAGAGGA GCUUUCAGUCGGAUGUUUACAG	77

<i>miR-31</i>	GGAGAGGAGGCAAGAUGCUGGCAUAGCUGUUGAACUGGGAAC CUGCUAUGCCAACAUAUUGCCAUCUUUCC	78
<i>miR-32</i>	GGAGAU <u>AUUGCACA</u> UAUACUAAGUUGCAUGUUGUCACGGCCUC AAUGCAAUUUAGUGUGUGUGAUUUUUC	79
<i>miR-33b</i>	GGGGGCCGAGAGAGGGCGGGCGGCCCCGCGGUGCAUUGCUGUU <u>GCAUUGCACGUGUGUGAGGGCGGGUGCAGUGCCUCGGCAGUGC</u> AGCCCGGAGCCGGCCCCUGGCACCAC	80
<i>miR-33b-2</i>	ACCAAGUUUCAGUUCA <u>UGUAAACA</u> UCCUACACUCAGCUGUAA UACAUGGAUUGGCUGGGAGGUGGAUGUUUACUUCAGCUGACU UGGA	81
<i>miR-33</i>	CUGUGGUGCAUUGUAGUUGCAUUGCAUGUUCUGGUGGUACCC AUGCAAUGUUUCCACAGUGCAUCACAG	82
<i>miR-34-a</i>	GGCCAGCUGUGAGUGUUUCUUUGGCAUGUCUUAGCUGGUUG <u>UUGUGAGCAAUAGUAAGGAAGCAAUCAGCAAGUAUACUGCCC</u> UAGAAGUGCUGCACGUUGUGGGGCC	83
<i>miR-34-b</i>	GUGCUCGGUUUGUAGGCAGUGUCAUUAGCUGAUUGUACUGUG GUGGUUACAAUCACUAACUCCACUGCCAUCAAAAACAAGGCAC	84
<i>miR-34-c</i>	AGUCUAGUUACUAGGCAGUGUAGUUAGCUGAUUGC <u>UAAUAGU</u> ACCAAUCACUAACCACACGGCCAGGUAAAAAGAUU	85
<i>miR-91-13</i>	UCAGAAUAAUGUCAAGUGCUUACAGUGCAGGUAGUGAU <u>AUG</u> UGCAUCUACUGCAGUGAAGGCACUUGUAGCAUUAUGGUGA	86
<i>miR-92-1</i>	CUUUCUACACAGGUUGGGAUCGGUUGCAAUGCUGUGUUUCUG UAUGGUAAUUGCACUUGUCCCGGCCUGUUGAGUUUGG	87
<i>miR-92-2</i>	UCAUCCCUGGGUGGGGAUUUGUUGCAUUA <u>CUUGUGUUCUAUA</u> UAAAGUAUUGCACUUGUCCCGGCCUGUGGAAGA	88
<i>miR-93-1</i> (<i>miR-93-2</i>)	CUGGGGGCUCCAAGUGCUGUUCGUGCAGGUAGUGUGAUUAC CCAACCUACUGCUGAGCUAGCACUCCCCGAGCCCCCGG	89

<i>miR-95-4</i>	AACACAGUGGGCACUCAAAUAAAUGUCUGUUGAAUUGAAAUGC GUUACAUUCAACGGGUUUUAUUGAGCACCCACUCUGUG	90
<i>miR-96-7</i>	UGGCCGAUUUUGGCACUAGCACAUUUUUGCUUGUGUCUCUCC GCUCUGAGCAAUCAUGUGCAGUGCCAAUAUGGGAAA	91
<i>miR-97-6</i> (<i>miR-30*</i>)	GUGAGCGACUGUAAACAUCCUCGACUGGAAGCUGUGAAGCCA CAGAUGGGCUUUCAGUCGGAUGUUUGCAGCUGCCUACU	92
<i>miR-98</i>	GUGAGGUAGUAAGUUGUAUUGUUGUGGGGUAGGGAUUAG GCCCAAUUAGAAGAUAAUAUACAACUACUACUUCC	93
<i>miR-99b</i>	GGCACCCACCCGUAGAACCGACCUUGCGGGGCCUUCGCCGCAC ACAAGCUCGUGUCUGUGGGUCCGUGUC	94
<i>miR-99a</i>	CCCAUUGGCAUAAACCCGUAGAUCCGAUCUUGUGGUGAAGUG GACCGCACAAGCUCGCUUCUAUGGGUCUGUGUCAGUGUG	95
<i>miR-100-1/2</i>	AAGAGAGAAGAUUUGAGGCCUGUUGCCACAAACCCGUAGAU CCGAACUUGUGGUUUAGUCCGCACAAGCUUGUAUCUAUAGG UAUGUGUCUGUUAGGCAUUCUCAC	96
<i>miR-100-11</i>	CCUGUUGCCACAAACCCGUAGAUCCGAACUUGUGGUUUAGU CCGCACAAGCUUGUAUCUAUAGGUUUGUGUCUGUUAGG	97
<i>miR-101-1/2</i>	AGGCUGCCUGGCUCAGUUAUCACAGUGCUGAUGCUGUCUAU UCUAAAAGGUACAGUACUGUGAUAAACUGAAGGAUGGCAGCCAU CUUACCUUCCAUCAGAGGAGCCUCAC	98
<i>miR-101</i>	UCAGUUAUCACAGUGCUGAUGCUGUCCAUUCUAAAAGGUACAG UACUGUGAUAAACUGA	99
<i>miR-101-1</i>	UGCCUGGCUCAGUUAUCACAGUGCUGAUGCUGUCUAUUCUA AAGGUACAGUACUGUGAUAAACUGAAGGAUGGCA	100
<i>miR-101-2</i>	ACUGUCCUUUUUCGGUUAUCAUGGUACCGAUGCUGUAUAUCU GAAAGGUACAGUACUGUGAUAAACUGAAGAAUGGUGGU	101

<i>miR-101-9</i>	UGUCCUUUUUCGGUUAUCAUGGUACCGAUGCUGUAUAUCUGA AAGGUACAGUACUGUGAUAAACUGAAGAAUGGUG	102
<i>miR-102-1</i>	CUUCUGGAAGCUGGUUUCACAUGGUGGCUUAGAUUUUCCAU CUUUGUAUCUAGCACCAUUUGAAAUCAGUGUUUUAGGAG	103
<i>miR-102-7.1</i> (<i>miR-102-7.2</i>)	CUUCAGGAAGCUGGUUUCAUAUGGUGGUUUAGAUUUAAAUAG UGAUUGUCUAGCACCAUUUGAAAUCAGUGUUCUUGGGGG	104
<i>miR-103-2</i>	UUGUGCUUUCAGCUUCUUUACAGUGCUGCCUUGUAGCAUUCA GGUCAAGCAACAUUGUACAGGGCUAUGAAAGAACCA	105
<i>miR-103-1</i>	UACUGCCCUCGGCUUCUUUACAGUGCUGCCUUGUUGCAUAUG GAUCAAGCAGCAUUGUACAGGGCUAUGAAGGCAUUG	106
<i>miR-104-17</i>	AAAUGUCAGACAGCCCAUCGACUGGUGUUGCCAUGAGAUUCA ACAGUCAACAUCAGUCUGAUAAAGCUACCCGACAAGG	107
<i>miR-105-1</i>	UGUGCAUCGUGGUCAA <u>AAUGCUCAGACUCCUGUGGUGGCUGCU</u> CAUGCACCACGGAUGUUUGAGCAUGUGCUACGGUGUCUA	108
<i>miR-105-2</i>	UGUGCAUCGUGGUCAA <u>AAUGCUCAGACUCCUGUGGUGGCUGCU</u> UAUGCACCACGGAUGUUUGAGCAUGUGCUAUGGUGUCUA	109
<i>miR-106-a</i>	CCUUGGCCAUGUA <u>AAAAGUGCUUACAGUGCAGGUAGCUUUUUUG</u> AGAUCUACUGCAAUGUAAGCACUUCUJACAUUACCAUGG	110
<i>miR-106-b</i>	CCUGCCGGGGCU <u>AAAAGUGCUGACAGUGCAGAUJAGUGGUCCUC</u> UCCGUGCUACCGCACUGUGGGUACUUGCUGCUCCAGCAGG	111
<i>miR-107</i>	CUCUCUGCUUUCAGCUUCUUUACAGUGUUGCCUUGUGGCAUG GAGUUCAAGCAGCAUUGUACAGGGCUAUCAAAGCACAGA	112
<i>miR-108-1-pequeño</i>	ACACUGCAAGAACAUAAGGAUUUUUAGGGGCAUUAUGACUG AGUCAGAAAACACAGCUGCCCCUGAAAGUCCCUCAUUUUUCU UGCUGU	113

<i>miR-108-2-pequeño</i>	ACUGCAAGAGCAAUAAGGAUUUUUAGGGGCAUUAUGAUAGUG GAAUGGAAACACAUCUGCCCCAAAAGUCCCUCAUUUU	114
<i>miR-122a-1</i>	CCUUAGCAGAGCUGUGGAGUGUGACAAUGGUGUUUGUGUCUA AACUAUCAACGCCAUUAUCACACUAAAUAGCUACUGCUAGG C	115
<i>miR-122a-2</i>	AGCUGUGGAGUGUGACAAUGGUGUUUGUGUCCAAACUAUCAA ACGCCAUUAUCACACUAAAUAGCU	116
<i>miR-123</i>	ACAUUUUACUUUUGGUACGCGCUGUGACACUCAAACUCGU ACCGUGAGUAAUAAUGCGC	117
<i>miR-124a-1</i>	AGGCCUCUCUCUCCGUGUUCACAGCGGACCUUGAUUUAAAUG UCCAUACAAUUAAGGCACGCGGUGAAUGCCAAGAAUGGGGCU G	118
<i>miR-124a-2</i>	AUCAAGAUUAGAGGCUCUGCUCUCCGUGUUCACAGCGGACCU UGAUUUAAUGUCAUACAAUUAAGGCACGCGGUGAAUGCCAAG AGCGGAGCCUACGGCUGCACUUGAAG	119
<i>miR-124a-3</i>	UGAGGGCCCCUCUGCGUGUUCACAGCGGACCUUGAUUUAAUG UCUAUACAAUUAAGGCACGCGGUGAAUGCCAAGAGAGGGCGCC UCC	120
<i>miR-124a</i>	CUCUGCGUGUUCACAGCGGACCUUGAUUUAAUGUCAUACAA UUAAGGCACGCGGUGAAUGCCAAGAG	121
<i>miR-124b</i>	CUCUCCGUGUUCACAGCGGACCUUGAUUUAAUGUCAUACAAU UAAGGCACGCGGUGAAUGCCAAGAG	122
<i>miR-125a-1</i>	UGCCAGUCUCUAGGUCCCUGAGACCCUUUAACCUUGUGAGGAC AUCCAGGGUCACAGGUGAGGUUCUUGGGAGCCUGGCGUCUGG CC	123
<i>miR-125a-2</i>	GGUCCCUGAGACCCUUUAACCUUGUGAGGACAUCCAGGGUCAC AGGUGAGGUUCUUGGGAGCCUGG	124
<i>miR-125b-1</i>	UGCGCUCCUCUCAGUCCCUGAGACCCUAACUUGUGAUGUUUA CCGUUUAAAUCCACGGGUUAGGCUCUUGGGAGCUGCGAGUCG UGCU	125

<i>miR-125b-2</i>	ACCAGACUUU <u>UCCUAGUCC</u> CUGAGACCCUAA <u>CUUGUGAGGUA</u> UUUUAGUAA <u>CAUCACAAGUCAGGCUCUUGGGACCUAGGCGGA</u> GGGGA	126
<i>miR-126-1</i>	CGCUGGCGACGGGACA <u>UUUUACUUUUGGUACGCGCUGUGAC</u> ACUUCAAAC <u>UCGUACCGUGAGUAAUAAUGCGCCGUCCACGGC</u> A	127
<i>miR-126-2</i>	<u>ACAUUAAUACUUUUGGUACGCGCUGUGACACUUCAAACUCGU</u> <u>ACCGUGAGUAAUAAUGCGC</u>	128
<i>miR-127-1</i>	UGUGAUCACUGUCUCCAGCCUGCUGAAGCUCAGAGGGCUCUG AUUCAGAAAGAUC <u>AUCGGAUCCGUCUGAGCUUGGCUGGUCGG</u> AAGUCUCAUCAUC	129
<i>miR-127-2</i>	CCAGCCUGCUGAAGCUCAGAGGGCUCUGAUUCAGAAAGAUCA UCGGAUCCGUCUGAGCUUGGCUGGUCGG	130
<i>miR-128a</i>	UGAGCUGUUGGAUUCGGGGCCGUAGCACUGUCUGAGAGGUUU ACA <u>UUUCUCACAGUGAACCGGUCUCUUUUUCAGCUGCUUC</u>	131
<i>miR-128b</i>	GCCCGGCAGCCACUGUGCAGUGGGGAAGGGGGGCGGAUACACU GUACGAGAGUGAGUAGCAGGUC <u>UCACAGUGAACCGGUCUCUU</u> <u>UCCCUACUGUGUCACACUCCUAAUGG</u>	132
<i>miR-128</i>	GUUGGAUUCGGGGCCGUAGCACUGUCUGAGAGGUUUACA <u>UUU</u> CUCACAGUGAACCGGUCUCUUUUUCAGC	133
<i>miR-129-1</i>	UGGAUCUUUUUGCGGUCUGGGCUUGCUGU <u>UCCUCUCAACAGU</u> AGUCAGGAAGCCCU <u>UACCCCAAAAAGUAUCUA</u>	134
<i>miR-129-2</i>	UGCCCUUCGCGAAU <u>CUUUUUGCGGUCUGGGCUUGCUGUACA</u> AACUCAAUAGCCGGAAGCCCU <u>UACCCCAAAAAGCAUUUGCGG</u> AGGGCG	135
<i>miR-130a</i>	UGCUGCUGGCCAGAGCUCUUUUCACAUUGUGCUACUGUCUGC ACCUGUCACUAGCAGUGCAAUGUUAAAAGGGCAUUGGCCGUG UAGUG	136
<i>miR-131-1</i>	GCCAGGAGGCGGGGUUGGUUGUUAUCUUUGGUUAUCUAGCUG UAUGAGUGGUGUGGAGUCU <u>UCAUAAAGCUAGAUAAACCGAAAG</u> <u>UAAAAUAACCCCAUACACUGCGCAG</u>	137

<i>miR-131-3</i>	CACGGCGCGGCAGCGGCACUGGCUAAGGGAGGCCCGUUUCUC UCUUUGGUUAUCUAGCUGUAUGAGUGCCACAGAGCCGUCAUA <u>AAGCUAGAUAAACCGAAAGUAGAAAUG</u>	138
<i>miR-131</i>	GUUGUUAUCUUUGGUUAUCUAGCUGUAUGAGUGUAUUGGUCU UCAUAAAGCUAGAUAAACCGAAAGUAAAAAC	139
<i>miR-132-1</i>	CCGCCCCCGCUCUCCAGGGCAACCGUGGCUUUCGAUUGUUAC UGUGGGAACUGGAGGUAAACAGUCUACAGCCAUGGUCGCCCG CAGCACGCCACGCGC	140
<i>miR-132-2</i>	GGCAACCGUGGCUUUCGAUUGUUACUGUGGGAACUGGAGGU AACAGUCUACAGCCAUGGUCGCC	141
<i>miR-133a-1</i>	ACAAUGCUUUGCUAGAGCUGGUAAAAUGGAACCAAUCGCCU CUUCAUUGGAUUUGGUCCCCUUAACCAGCUGUAGCUAUGCA UUGA	142
<i>miR-133a-2</i>	GGGAGCCAAUUGCUUUGCUAGAGCUGGUAAAAUGGAACCAA UCGACUGUCCAAUGGAUUUGGUCCCCUUAACCAGCUGUAGC UGUGCAUUGAUGGCGCCG	143
<i>miR-133</i>	GCUAGAGCUGGUAAAAUGGAACCAAUCGCCUCUCAAUGGA UUUGGUCCCCUUAACCAGCUGUAGC	144
<i>miR-133b</i>	CCUCAGAAGAAAGAUGCCCCUGCUCUGGCUGGUCAAACGGA ACCAAGUCCGUCUUCUGAGAGGUUUGGUCCCCUUAACCAG <u>CUACAGCAGGGCUGGCAAUGCCCAGUCCUUGGAGA</u>	145
<i>miR-133b-pequeño</i>	GCCCCUGCUCUGGCUGGUCAAACGGAACCAAGUCCGUCUUC UGAGAGGUUUGGUCCCCUUAACCAGCUACAGCAGGG	146
<i>miR-134-1</i>	CAGGGUGUGUGACUGGUUGACCAGAGGGGCAUGCACUGUGUU CACCCUGUGGGCCACCUAGUCACCAACCCUC	147
<i>miR-134-2</i>	AGGGUGUGUGACUGGUUGACCAGAGGGGCAUGCACUGUGUUC ACCCUGUGGGCCACCUAGUCACCAACCCU	148
<i>miR-135a-1</i>	AGGCCUCGCUGUUCUCUAUGGCUUUUUUAUCCUAUGUGAUUC UACUGCUCACUCAUAUAGGGAUUGGAGCCGUGGCGCACGGCG GGGACA	149

<i>miR-135a-2</i> (<i>miR-135-2</i>)	AGAUAAAUUCACUCUAGUGCUUU <u>AUGGCUUUUU</u> AU <u>UCCUAUG</u> UG <u>AUAGUAAUAAAGUCUCAUGUAGGGAUGGAAGCCAUGAAA</u> ACAUUGUGAAAAUCA	150
<i>miR-135</i>	<u>CUAUGGCUUUUU</u> AU <u>UCCUAUGUGAUUCUACUGCUCACUCAU</u> A UAGGGAUUGGAGCCGUGG	151
<i>miR-135b</i>	CACUCUGCUGUGGCC <u>UAUGGCUUUUCAU</u> <u>UCCUAUGUGAUUGC</u> UGUCCAAACUCAUGUAGGGCUAAAAGCCAUGGGCUACAGUG AGGGGCGAGCUCC	152
<i>miR-136-1</i>	UGAGCCCUCGGAGGAC <u>UCCAUUUGUUUUGAUGAUGGAUUCUU</u> AUGCUCCAUCAUCGUCUCAAAUGAGUCUUCAGAGGGUUCU	153
<i>miR-136-2</i>	GAGGAC <u>UCCAUUUGUUUUGAUGAUGGAUUCU</u> AUGCUCCAUC AUCGUCUCAAAUGAGUCUUC	154
<i>miR-137</i>	CUUCGGUGACGGGUAUUCUUGGGUGGAUAAUACGGAUUACGU UGUU <u>AUGCUUAAGAAUACGCGUAGUCGAGG</u>	155
<i>miR-138-1</i>	CC <u>UGGCAUGGUGUGGGG</u> CAGCUGGUGUUGUGAAUCAGG CCGUUGCCAAUCAGAGAACGGCUACUUCACAACACCAGGGCC ACACCACACUACAGG	156
<i>miR-138-2</i>	CGUUGCUGCAGCUGGUGUUGUGAAUCAGGCCGACGAGCAGCG CAUCCUCUUACCCGGCUAUUUCACGACACCAGGGUUGCAUCA	157
<i>miR-138</i>	CAGCUGGUGUUGUGAAUCAGGCCGACGAGCAGCGCAUCCUCU UACCCGGCUAUUUCACGACACCAGGGUUG	158
<i>miR-139</i>	GUGUAUUCUACAGUGCACGUGUCUCCAGUGUGGCUCGGAGGC UGGAGACGCGGCCUGUUGGAGUAAC	159
<i>miR-140</i>	UGUGUCUCUCUCUGUGUCCUGCCAGUGGUUUU <u>ACCCUAUGGU</u> <u>AGGUUACGUCAUGCUGUUCUACCACAGGGUAGAACCACGGAC</u> AGGAUACCGGGGCACC	160
<i>miR-140as</i>	UCCUGCC <u>AGUGGUUUUACCCUAUGGUAGGUUACGUCAUGCUG</u> UUCUACCACAGGGUAGAACCACGGACAGGA	161

<i>miR-140s</i>	CCUGCCAGUGGUUUUACCCUAUGGUAGGUUACGUCAUGCUGU UCUACCACAGGGUAGAACCACGGACAGG	162
<i>miR-141-1</i>	CGGCCGGCCUGGGUCCAUCUCCAGUACAGUGUUGGAUGGU CUAAUUGUGAAGCUCCU <u>AAACACUGUCUGGUAAAGAUGGCUCC</u> CGGGUGGGUUC	163
<i>miR-141-2</i>	GGGUCCAUCUCCAGUACAGUGUUGGAUGGUCUAAUUGUGAA GCUCCU <u>AAACACUGUCUGGUAAAGAUGGCC</u>	164
<i>miR-142</i>	<u>ACCCAUAAAGUAGAAAGCACUACUAAACAGCACUGGAGGGUGU</u> <u>AGUGUUCCUACUUUAUGGAUG</u>	165
<i>miR-143-1</i>	GCGCAGCGCCUGUCUCCAGCCUGAGGUGCAGUCUGCAUC UCUGGUCAGUUGGAGUCUGAGAUGAAGCACUGUAGCUCAGG AAGAGAGAAGUUGUUCUGCAGC	166
<i>miR-143-2</i>	CCUGAGGUGCAGUGCUGCAUCUCUGGUCAGUUGGGAGUCUGA GAUGAAGCACUGUAGCUCAGG	167
<i>miR-144-1</i>	UGGGGCCUGGGCUGGGAUAUCAUCAUACUGUAAGUUUGCG AUGAGACACUACAGUAUAGAUGAUGUACUAGUCCGGGCACCC CC	168
<i>miR-144-2</i>	GGCUGGGAUUCAUCAUACUGUAAGUUUGCGAUGAGACAC UACAGUAUAGAUGAUGUACUAGUC	169
<i>miR-145-1</i>	CACCUUGUCCUCACGGUCCAGUUU <u>UCCAGGAAUCCCUUAGA</u> UGCUAAGAUGGGGAU <u>UCCUGGAAUACUGUUCUUGAGGUCAU</u> GGUU	170
<i>miR-145-2</i>	CUCACGGUCCAGUUU <u>UCCAGGAAUCCCUUAGAUGCUAAGAU</u> GGGGAU <u>UCCUGGAAUACUGUUCUUGAG</u>	171
<i>miR-146-1</i>	CCGAUGUGUAUCCUCAGCUU <u>UGAGAACUGAAUCCAUGGGUU</u> GUGUCAGUGUCAGACCUCUGAAAUUCAGUUCUUCAGCUGGGA UAUCUCUGUCAUCGU	172
<i>miR-146-2</i>	AGCUU <u>UGAGAACUGAAUCCAUGGGUUUGUGUCAGUGUCAGAC</u> CUGUGAAAUUCAGUUCUUCAGCU	173

<i>miR-147</i>	AAUCUAAAGACAACAUUUCUGCACACACACCAGACUAUGGAA GCCAGUGUGUGGAAAUGCUUCUGCUAGAUU	174
<i>miR-148a</i> (<i>miR-148</i>)	GAGGCAAAGUUCUGAGACACUCCGACUCUGAGUAUGAUAGAA GUCAGUGCACUACAGAACUUUGUCUC	175
<i>miR-148b</i>	CAAGCACGAUUAGCAUUUGAGGUGAAGUUCUGUUAUACACUC AGGCUGUGGCUCUCUGAAAGUCAGUGCAUCACAGAACUUUGU CUCGAAAGCUUUCUA	176
<i>miR-148b-pequeño</i>	AAGCACGAUUAGCAUUUGAGGUGAAGUUCUGUUAUACACUCA GGCUGUGGCUCUCUGAAAGUCAGUGCAU	177
<i>miR-149-1</i>	GCCGGCGCCCGAGCUCUGGCUCGUGUCUUCACUCCCGUGCUU GUCCGAGGAGGGAGGGAGGGACGGGGGCUGUGCUGGGGCAGC UGGA	178
<i>miR-149-2</i>	GCUCUGGCUCGUGUCUUCACUCCCGUGCUUGUCCGAGGAGG GAGGGAGGGAC	179
<i>miR-150-1</i>	CUCCCCAUGGCCUGUCUCCCAACCCUUGUACCAGUGCUGGGC UCAGACCCUGGUACAGGCCUGGGGGACAGGGACCUGGGGAC	180
<i>miR-150-2</i>	CCUGUCUCCCAACCCUUGUACCAGUGCUGGGCUCAGACCCUG GUACAGGCCUGGGGGACAGGG	181
<i>miR-151</i>	UUUCCUGCCCUCGAGGAGCUCACAGUCUAGUAUGUCUCAUCC CCUACUAGACUGAAGCUCCUUGAGGACAGG	182
<i>miR-151-2</i>	CCUGUCCUCAAGGAGCUUCAGUCUAGUAGGGGAUGAGACAU CUAGACUGUGAGCUCCUCGAGGGCAGG	183
<i>miR-152-1</i>	UGUCCCCCGGCCAGGUUCUGUGAUACACUCCGACUCGGGC UCUGGAGCAGUCAGUGCAUGACAGAACUUGGGCCCCGGAAGGA CC	184
<i>miR-152-2</i>	GGCCCAGGUUCUGUGAUACACUCCGACUCGGGCUCUGGAGCA GUCAGUGCAUGACAGAACUUGGGCCCCGG	185

<i>miR-153-1-1</i>	CUCACAGCUGCCAGUGUCAUUUUUGUGAUCUGCAGCUAGUAU UCUCACUCCAGUUGCAUAGUCACAAAAGUGAUCAUUGGCAGG UGUGGC	186
<i>miR-153-1-2</i>	UCUCUCUCUCCUCACAGCUGCCAGUGUCAUUGUCACAAAAG UGAUCAUUGGCAGGUGUGGCUGCUGCAUG	187
<i>miR-153-2-1</i>	AGCGGUGGCCAGUGUCAUUUUUGUGAUGUUGCAGCUAGUAAU AUGAGCCCAGUUGCAUAGUCACAAAAGUGAUCAUUGGAAACU GUG	188
<i>miR-153-2-2</i>	CAGUGUCAUUUUUGUGAUGUUGCAGCUAGUAAUAUGAGCCCA GUUGCAUAGUCACAAAAGUGAUCAUUG	189
<i>miR-154-1</i>	GUGGUACUUGAAGAUAGGUUAUCCGUGUUGCCUUCGCUUUAU UUGUGACGAAUCAUACACGGUUGACCUAUUUUUCAGUACCAA	190
<i>miR-154-2</i>	GAAGAUAGGUUAUCCGUGUUGCCUUCGCUUUAUUUGUGACGA AUCAUACACGGUUGACCUAUUUUU	191
<i>miR-155</i>	CUGUUA AUGCUAAUCGUGAUAGGGGUUUUUGCCUCCAACUGA CUCCUACAUAUAGCAUUAACAG	192
<i>miR-156</i> = <i>miR-157</i> = <i>solapamiento</i> <i>con miR-141</i>	CCUAACACUGUCUGGUAAGAUGGCUCCCGGGUGGGUUCUCU CGGCAGUAACCUUCAGGGAGCCCGAAGACCAUGGAGGAC	193
<i>miR-158- pequeño</i> = <i>miR-192</i>	GCCGAGACCGAGUGCACAGGGCUCUGACCUAUGAAUUGACAG CCAGUGCUCUCGUCUCCCCUCUGGCUGCCAAUCCAUAAGGUCA CAGGUAUGUUCGCCUCA AUGCCAGC	194
<i>miR-159-1- pequeño</i>	UCCCGCCCCUGUAACAGCAACUCCAUGUGGAAGUGCCCACUG GUUCCAGUGGGGCUGCUGUUAUCUGGGGCGAGGGCCA	195
<i>miR-161- pequeño</i>	AAAGCUGGGUUGAGAGGGCGAAAAAGGAUGAGGUGACUGGUC UGGGCUACGCUAUGCUGCGGGCGCUCGGG	196
<i>miR-163-1b- pequeño</i>	CAUUGGCCUCCUAAGCCAGGGAUUGUGGGUUCGAGUCCCACC CGGGGUAAGAAAGGCCGAAUU	197

<i>miR-163-3-pequeño</i>	CCUAAGCCAGGGAUUGUGGGUUCGAGUCCCACCUGGGGUAGA GGUGAAAGUCCUUUUACGGAAUUUUUU	198
<i>miR-162</i>	CAAUGUCAGCAGUGCCU <u>UAGCAGCACGUAAAUAUUGGCGUUA</u> AGAUUCUAAAAUUAUCUCCAGUAUUAACUGUGCUGCUGAAGU AAGGUUGACCAUACUCUACAGUUG	199
<i>miR-175-pequeño</i> = <i>miR-224</i>	GGGCUUCAAGUCACUAGUGGUUCCGUUUAGUAGAUGAUUGU GCAUUGUUUCAA <u>AAUGGUGCCCUAGUGACUACAAAGCCC</u>	200
<i>miR-177-pequeño</i>	ACGCAAGUGUCCUAAGGUGAGCUCAGGGAGCACAGAAACCUC CAGUGGAACAGAAGGGCAAAGCUCAUU	201
<i>miR-180-pequeño</i>	CAUGUGUCACUUUCAGGUGGAGUUUCAAGAGUCCCUUCCUGG UUCACCGUCUCCUUUGCUCUCCACAAC	202
<i>miR-181a</i>	AGAAGGGCUAUCAGGCCAGCCUUCAGAGGACUCCAAGGAACA <u>UUCAACGCUGUCGGUGAGUUUGGGAUUUGAAAAACCACUGA</u> CCGUUGACUGUACCUUGGGGUCCUUA	203
<i>miR-181b-1</i>	CCUGUGCAGAGAUUAUUUUUAAAAGGUCACAAUCA <u>ACAUUC</u> <u>AUUGCUGUCGGUGGGUUGAACUGUGUGGACAAGCUCACUGAA</u> CAAUGAAUGCAACUGUGGCCCCGCUU	204
<i>miR-181b-2</i>	CUGAUGGCUGCACUCA <u>ACAUUCAUUGCUGUCGGUGGGUUUGA</u> GUCUGAAUCAACUCACUGAUCAAUGAAUGCAAACUGCGGACC AAACA	205
<i>miR-181c</i>	CGGAAAAUUUGCCAAGGGUUUGGGGGAACA <u>UUCAACCUGUCG</u> <u>GUGAGUUUGGGCAGCUCAGGCAAACCAUCGACCGUUGAGUGG</u> ACCCUGAGGCCUGGAAUUGCCAUCCU	206
<i>miR-182-as</i>	GAGCUGCUUGCCUCCCCCGUUUUUGGCAAUGGUAGAACUCA <u>CACUGGUGAGGUAACAGGAUCCGGUGGUUCUAGACUUGCCAA</u> <u>CUAUGGGGCGAGGACUCAGCCGGCAC</u>	207
<i>miR-182</i>	UUUUUGGCAAUGGUAGAACUCACACUGGUGAGGUAACAGGAU CCGGUGGUUCUAGACUUGCCAACUAUGG	208
<i>miR-183</i>	CCGCAGAGUGUGACUCCUGUUCUGUGUAUGGCACUGGUAGAA <u>UUCACUGUGAACAGUCUCAGUCAGUGAAUUACCGAAGGGCCA</u> UAAACAGAGCAGAGACAGAUCCACGA	209

<i>miR-184-1</i>	CCAGUCACGUCCCCUUAUCACUUUCCAGCCCAGCUUUGUGAC UGUAAGUGUUGGACGGAGAACUGAUAAGGGUAGGUGAUUGA	210
<i>miR-184-2</i>	CCUUAUCACUUUCCAGCCCAGCUUUGUGACUGUAAGUGUUG GACGGAGAACUGAUAAGGGUAGG	211
<i>miR-185-1</i>	AGGGGGCGAGGGAUUGGAGAGAAAGGCAGUUCUGAUGGUCC CCUCCCCAGGGGCUGGCUUUCCUCUGGUCCUCCCCUCCA	212
<i>miR-185-2</i>	AGGGAUUGGAGAGAAAGGCAGUUCUGAUGGUCCCCUCCA GGGGCUGGCUUUCCUCUGGUCCU	213
<i>miR-186-1</i>	UGCUUGUAACUUCCAAAGAAUUCUCCUUUUGGGCUUUCUGG UUUUUUUUAAAGCCCAAGGUGAAUUUUUUGGGAAGUUUGA GCU	214
<i>miR-186-2</i>	ACUUUCCAAAGAAUUCUCCUUUUGGGCUUUCUGGUUUUAUUU UAAGCCCAAGGUGAAUUUUUUGGGAAGU	215
<i>miR-187</i>	GGUCGGGCUCACCAUGACACAGUGUGAGACUCGGGCUACAAC ACAGGACCCGGGGCGCUGCUCUGACCCCUCGUGUCUUGUGUU GCAGCCGGAGGGACGCAGGUCCGCA	216
<i>miR-188-1</i>	UGCUCUCCUCUCUCAUCCCUUGCAUGGUGGAGGGUGAGCUU UCUGAAAACCCCUCCCAUUGCAGGGUUUGCAGGAUGGCGAG CC	217
<i>miR-188-2</i>	UCUCACAUCCCUUGCAUGGUGGAGGGUGAGCUUUCUGAAAAC CCCUCCCAUUGCAGGGUUUGCAGGA	218
<i>miR-189-1</i>	CUGUCGAUUGGACCCGCCUCCGGUGCCUACUGAGCUGAUAU CAGUUCUCAUUUACACACUGGCUCAGUUCAGCAGGAACAGG AGUCGAGCCCUUGAGCAA	219
<i>miR-189-2</i>	CUCCGGUGCCUACUGAGCUGAUUUCAGUUCUCAUUUUACACA CUGGCUCAGUUCAGCAGGAACAGGAG	220
<i>miR-190-1</i>	UGCAGGCCUCUGUGUGAUUUGUUUGAUUAUUAGGUUGUUAU UUAAUCCAACUAUAUAUCAAAACAUAUCCUACAGUGUCUUGC C	221

<i>miR-190-2</i>	CUGUGUGAU <u>AUGUUUGAUUAUUAGGUUGUUUUAAUCCA</u> ACUAUAUAUCAAAACAUAU <u>UCCUACAG</u>	222
<i>miR-191-1</i>	CGGCUGGACAGCGGGCAACGGAAUCCCAAAGCAGCUGUUGU CUCCAGAGCAU <u>UCCAGCUGCGCUUGGAUUUCGUCCCCUGCUC</u> UCCUGCCU	223
<i>miR-191-2</i>	AGCGGGCAACGGAAUCCCAAAGCAGCUGUUGUCUCCAGAGC AUUCCAGCUGCGCUUGGAUUUCGUCCCCUGCU	224
<i>miR-192-2/3</i>	CCGAGACCGAGUGCACAGGGCUCUGACCUAUGAAUUGACAGC CAGUGCUCUCGUCUCCCCUCUGGCUGCCAAUCCAUAGGUCAC AGGUAUGUUCGCCUCA <u>AUGCCAG</u>	225
<i>miR-192</i>	GCCGAGACCGAGUGCACAGGGCUCUGACCUAUGAAUUGACAG CCAGUGCUCUCGUCUCCCCUCUGGCUGCCAAUCCAUAGGUCA CAGGUAUGUUCGCCUCA <u>AUGCCAGC</u>	226
<i>miR-193-1</i>	CGAGGAUGGGAGCUGAGGGCUGGGUCUUUGCGGGCGAGAUGA GGGUGUCGGAUCAACUGGCCUACAAGUCCAGUUCUCGGCC CCCG	227
<i>miR-193-2</i>	GCUGGGUCUUUGCGGGCGAGAUGAGGGUGUCGGAUCAACUGG CCUACAAGUCCAGU	228
<i>miR-194-1</i>	AUGGUGUUAUCAAGUGUAAACAGCAACUCCAUGUGGACUGUGU ACCAAUUUCCAGUGGAGAUGCUGUUACUUUUGAUGGUUACCA A	229
<i>miR-194-2</i>	GUGUAAACAGCAACUCCAUGUGGACUGUGUACCAAUUUCCAGU GGAGAUGCUGUUACUUUUGAU	230
<i>miR-195-1</i>	AGCUUCCUGGCUCUAGCAGCACAGAAUAUUGGCACAGGGA AGCGAGUCUGCCAAUAUUGGCUGUGCUGCUCCAGGCAGGGUG GUG	231
<i>miR-195-2</i>	UAGCAGCACAGAAUAUUGGCACAGGGAAGCGAGUCUGCCAA UAUUGGCUGUGCUGCU	232
<i>miR-196-1</i>	CUAGAGCUUGAAUUGGAACUGCUGAGUGAAUUAGGUAGUUUC AUGUUGUUGGGCCUGGGUUUCUGAACACAACAUAUAAACC ACCCGAUUCACGGCAGUUACUGCUCC	233

<i>miR-196a-1</i>	GUGAAU <u>UAGGUAGUU</u> UCAUGUUGU <u>UGGGCCUGGGUUUCUGAA</u> CACAACAACA <u>UAAACCACCCGAUUCAC</u>	234
<i>miR-196a-2</i> (<i>miR-196-2</i>)	UGCUCGCUCAGCUGAUCUGUGGC <u>UAGGUAGUU</u> UCAUGUUGU <u>UGGGAUUGAGUUUGAACUCGGCAACAAGAAACUGCCUGAGU</u> UACAUCAGUCGGUUUCGUCGAGGGC	235
<i>miR-196</i>	GUGAAU <u>UAGGUAGUU</u> UCAUGUUGU <u>UGGGCCUGGGUUUCUGAA</u> CACAACAACA <u>UAAACCACCCGAUUCAC</u>	236
<i>miR-196b</i>	ACUGGUCGGUGAU <u>UAGGUAGUU</u> UCCUGUUGUUGGG <u>AUCCAC</u> CUUUCUCUCGACAGCAGCAGACUGCCU <u>UCAUUACUUCAGUUG</u>	237
<i>miR-197</i>	GGCUGUGCCGGG <u>UAGAGAGGGCAGUGGGAGGUAAGAGCUCUU</u> CACCCUUCACCACCUUCUCCACCCAGCAUGGCC	238
<i>miR-197-2</i>	GUGCAUGUGUAUGUAUGUGUGCAUGUGCAUGUGUAUGUGUA UGAGUGCAUGCGUGUGUGC	239
<i>miR-198</i>	UCAUUGGUCCAGAGGGGAGAUAGGU <u>UCCUGUGAUUUUCCUU</u> CUUCUCUAUAGAAUAAAUGA	240
<i>miR-199a-1</i>	GCCA <u>ACCAGUGUUCAGACUACCUGUUCAGGAGGCUCUCAAU</u> GUGUACAGUAGUCUGCACA <u>UUGGUUAGGC</u>	241
<i>miR-199a-2</i>	AGGAAGCUUCUGGAGAUCCUGCUC <u>CCGUCGCCCCAGUGUUCAG</u> <u>ACUACCUGUUCAGGACA AUGCCGUUGUACAGUAGUCUGCACA</u> <u>UUGGUUAGACUGGGCAAGGGAGAGCA</u>	242
<i>miR-199b</i>	CCAGAGGACACCUCACUCCGUCU <u>ACCAGUGUUUAGACUAU</u> <u>CUGUUCAGGACUCCAAAUUGUACAGUAGUCUGCACA</u> <u>UUGGU</u> <u>UAGGCUGGGCUGGGUUAGACCCUCGG</u>	243
<i>miR-199s</i>	GCCAACCAGUGUUCAGACUACCUGUUCAGGAGGCUCUCAAU GUGUACAGUAGUCUGCACA <u>UUGGUUAGGC</u>	244
<i>miR-200a</i>	GCCGUGGCCAUCUACUGGGCAGCAUUGGAUGGAGUCAGG <u>UC</u> UCUAAUACUGCCUGGUA <u>AUGAUGACGGC</u>	245

<i>miR-200b</i>	CCAGCUCGGGCAGCCGUGGCCAUCUJACUGGGCAGCAUUGGA UGGAGUCAGGUCUCUAAUACUGCCUGGUA <u>AUGAUGACGGCGG</u> AGCCUCGCACG	246
<i>miR-200c</i>	CCCUCGUCUUACCCAGCAGUGUUUGGGUGCGGUUGGGAGUCU CUAAUACUGCCGGGUA <u>AUGAUGGAGG</u>	247
<i>miR-202</i>	GUUCCUUUUUCCUAUGCAUAUACUUCUUUGAGGAUCUGGCCU AAAGAGGU <u>AUAGGGCAUGGGAAGAUGGAGC</u>	248
<i>miR-203</i>	GUGUUGGGGACUCGCGCGCUGGGUCCAGUGGUUCUJAAACAGU UCAACAGUUCUGUAGCGCAAUUGUGAAAUGUUUAGGACCACU AGACCCGGCGGGCGCGGCAGCGA	249
<i>miR-204</i>	GGCUACAGUCUUUCUUCAUGUGACUCGUGGACU <u>UCCCUUUGU</u> <u>CAUCCUAUGCCUGAGAAUAUAUGAAGGAGGCUGGGAAGGCAA</u> AGGGACGUCAAUUGUCAUCACUGGC	250
<i>miR-205</i>	AAAGA <u>UCCUCAGACAAUCCAUGUGCUUCUCUUGUCCUUCAUU</u> <u>CCACCGGAGUCUGUCUCAUACCCAACCAGAUUUCAGUGGAGU</u> GAAGUUCAGGAGGCAUGGAGCUGACA	251
<i>miR-206-1</i>	UGCUUCCCGAGGCCACAUGCUUCUUUAUAUCCCCAUAUGGAU UACUUUGC <u>UAUGGAAUGUAAGGAAGUGUGUGGUUUCGGCAAG</u> UG	252
<i>miR-206-2</i>	AGGCCACAUGCUUCUUUAUAUCCCCAUAUGGAU <u>UACUUUGCU</u> <u>AUGGAAUGUAAGGAAGUGUGUGGUUUU</u>	253
<i>miR-208</i>	UGACGGGCGAGCUUUUGGCCCCGGGUUAUACCUGAUGCUCACG UAUAAGACGAGCAAAAAGCUUGUUGGUCA	254
<i>miR-210</i>	ACCCGGCAGUGCCUCCAGGCGCAGGGCAGCCCCUGCCCACCGC ACACUGCGCUGCCCCAGACCCACUGUGCGUGUGACAGCGGCU <u>GAUCUGUGCCUGGGCAGCGCGACCC</u>	255
<i>miR-211</i>	UCACCUGGCCAUGUGACUUGUGGGCU <u>UCCCUUUGUCAUCCUU</u> <u>CGCCUAGGGCUCUGAGCAGGGCAGGGACAGCAAAGGGGUGCU</u> CAGUUGUCACU <u>UCCACAGCACGGAG</u>	256
<i>miR-212</i>	CGGGGCACCCCGCCCGGACAGCGCGCCGGCACCUUGGCUCUAG ACUGCUUACUGCCCCGGGCCGCCUCAGUAACAGUC <u>UCCAGUCA</u> <u>CGGCCACCGACGCCUGGCCCCGCC</u>	257

<i>miR-213-2</i>	CCUGUGCAGAGAUUAUUUUUUAAAAGGUCACAAUCA <u>ACAUUC</u> AUUGCUGUCGGUGGGUUGAACUGUGUGGACAAGCUCACUGAA CAAUGAAUGCAACUGUGGGCCCCGCUU	258
<i>miR-213</i>	GAGUUUUGAGGUUGCUUCAGUGAACAUUCAACGCUGUCGGUG AGUUUGGAAUUAAAUCAAA <u>ACCAUCGACCGUUGAUUGUACC</u> CUAUGGCUAACCAUCAUCUACUCC	259
<i>miR-214</i>	GGCCUGGCUGGACAGAGUUGUCAUGUGUCUGCCUGUCUACAC UUGCUGUGCAGAACAUCCGCUCACCUGU <u>ACAGCAGGCACAGA</u> <u>CAGGCAGUCACAUGACAACCCAGCCU</u>	260
<i>miR-215</i>	AUCAUUCAGAAAUGGUAUACAGGAAA <u>AUGACCUAUGAAUUGA</u> <u>CAGACA</u> AUAUAGCUGAGUUUGUCUGUCAUUUCUUUAGGCCAA UAUUCUGUAUGACUGUGCUACUCAA	261
<i>miR-216</i>	GAUGGCUGUGAGUUGGCU <u>UAAUCUCAGCUGGCAACUGUGAGA</u> UGUUCAUACAAUCCUCACAGUGGUCUCUGGGAUUAUGCUAA ACAGAGCAAUUCCUAGCCUCACGA	262
<i>miR-217</i>	AGUAUAAUUUAUUACAUAAGUUUUUGAUGUCGCAGAU <u>ACUGCAU</u> <u>CAGGAACUGAUUGGAUAAGAAUCAGUCACCAUCAGUCCUAA</u> UGCAUUGCCUUCAGCAUCUAAACAAG	263
<i>miR-218-1</i>	GUGAUAAUGUAGCGAGAUUUUCUGU <u>UGUGCUUGAUCUAACCA</u> <u>UGUGGUUGCGAGGUAUGAGUAAAACAUGGUUCCGUCAAGCAC</u> CAUGGAACGUCACGCAGCUUUCUACA	264
<i>miR-218-2</i>	GACCAGUCGCUGCGGGGCUUCCU <u>UUGUGCUUGAUCUAACCA</u> <u>UGUGGUGGAACGAUGGAAACGGAACAUGGUUCUGUCAAGCAC</u> CGCGGAAAGCACCGUGCUCUCCUGCA	265
<i>miR-219</i>	CCGCCCCGGGCCGCGGCUC <u>UGAUUGUCCAAACGCAAUUCUCG</u> AGUCUAUGGCUCCGGCCGAGAGUUGAGUCUGGACGUCCCGAG CCGCCGCCCCCAAACCUCGAGCGGG	266
<i>miR-219-1</i>	CCGCCCCGGGCCGCGGCUC <u>UGAUUGUCCAAACGCAAUUCUCG</u> AGUCUAUGGCUCCGGCCGAGAGUUGAGUCUGGACGUCCCGAG CCGCCGCCCCCAAACCUCGAGCGGG	267
<i>miR-219-2</i>	ACUCAGGGGCUUCGCCAC <u>UGAUUGUCCAAACGCAAUUCUUGU</u> ACGAGUCUGCGGCCAACCGAGAAUUGUGGCUGGACAUCUGUG GCUGAGCUCCGGG	268
<i>miR-220</i>	GACAGUGUGGCAUUGUAGGGCUC <u>CACACCGUAUCUGACACUU</u> <u>UGGGCGAGGGACCAUGCUGAAGGUGUUCAUGAUGCGGUCUG</u> GGAACUCCUCACGGAUCUACUGAUG	269

<i>miR-221</i>	UGAACAUCCAGGUCUGGGGCAUGAACCUUGGCAUACAAUGUAG AUUUCUGUGUUCGUUAGGCAACAGCUACA <u>UUGUCUGCUGGGU</u> <u>UUCAGGCUACCUGGAAACAUGUUCUC</u>	270
<i>miR-222</i>	GCUGCUGGAAGGUGUAGGUACCCUCAUGGCUCAGUAGCCAG UGUAGA <u>UCCUGUCUUUCGUAAUCAGCAGCUACAUCUGGCUAC</u> <u>UGGGUCUCUGAUGGCAUCUUCUAGCU</u>	271
<i>miR-223</i>	CCUGGCCUCCUGCAGUGCCACGCUCCGUGUAUUUGACAAGCU GAGUUGGACACUCCAUGUGGUAGAGUGUCAGUUUGUCAA <u>AAUA</u> <u>CCCCAAGUGCGGCACAUGCUUACCAG</u>	272
<i>miR-224</i>	GGGCUU <u>UCAAGUCACUAGUGGUUCCGUUUAGUAGAUGAUUGU</u> GCAUUGUUUCAA <u>AAUGGUGCCCUAGUGACUACAAAGCCC</u>	273
<i>miR-294-1</i> (chr16)	CAAUCUCCUUAUCAUGGUAAUUGAUUUUUCAGUGCUUCCCU UUUGUGUGAGAGAAGUA	274
<i>miR-296</i>	AGGACCCUCCAGAGGGCCCCCCCUCAAUCCUGUUGUGCCUAA UUCAGAGGGUUGGGUGGAGGCUCUCCUGAAGGGCUCU	275
<i>miR-299</i>	AAGAAUUGGUUUACCGUCCACAUAUUAUUUGAAUAUGUAUG UGGGAUGGUAAACCGCUUCUU	276
<i>miR-301</i>	ACUGCUAACGAAUGCUCUGACUUUAUUGCACUACUGUACUUU ACAGCUAGCAGUGCAAUAGUAUUGUCAAAAGCAUCUGAAAGCA GG	277
<i>miR-302a</i>	CCACCACUAAAACGUGGAUGUACUUGCUUUGAAACUAAAGAA GUAAGUGCUUCCAUGUUUUGGUGAUGG	278
<i>miR-302b</i>	GCUCCCUCA <u>ACUUUAACAUGGAAGUGCUUUCUGUGACUUUA</u> AAAGUAAGUGCUUCCAUGUUUAGUAGGAGU	279
<i>miR-302c</i>	CCUUUGCU <u>UUAACAUGGGGGUACCUGCUGUGUGAAACAAAAG</u> UAAGUGCUUCCAUGUUUCAGUGGAGG	280
<i>miR-302d</i>	CCUCUACUUUAACAUGGAGGCACUUGCUGUGACAUGACAAA AUAAGUGCUUCCAUGUUUGAGUGUGG	281

<i>miR-320</i>	GCUUCGCUCCCCUCCGCCUUCUCUCCCCGGUUCUCCCCGGAGU CGGGAAAAGCUGGGUUGAGAGGGCGAAAAAGGAUGAGGU	282
<i>miR-321</i>	UUGGCCUCCUAAGCCAGGGAUUGUGGGUUCGAGUCCACCCG GGGUAAAAGAAAGGCCGA	283
<i>miR-323</i>	UUGGUACUUGGAGAGAGGUGGUCCGUGGCGCGUUCGCUUUAU UUAUGGCGCACAUUACACGGUCGACCUCUUUGCAGUAUCUAA UC	284
<i>miR-324</i>	CUGACUAUGCCUCCCCGCAUCCCCUAGGGCAUUGGUGUAAAG CUGGAGACCCACUGCCCCAGGUGCUGCUGGGGGUUGUAGUC	285
<i>miR-325</i>	AUACAGUGCUCUUGGUUCCUAGUAGGUGUCCAGUAAGUGUUUGU GACAUAAUUUGUUUAUUGAGGACCUCUAUCAUAAGCACU GUGCUAGGCUCUGG	286
<i>miR-326</i>	CUCAUCUGUCUGUUGGGCUGGAGGCAGGGCCUUGUGAAGGC GGGUGGUGCUCAGAUCGCCUCUGGGCCUUCUCCAGCCCCGA GGCGGAUUCA	287
<i>miR-328</i>	UGGAGUGGGGGGGCAGGAGGGGCUCAGGGAGAAAGUGCAUAC AGCCCCUGGCCUCUCUGCCCUUCCGUCCCCUG	288
<i>miR-330</i>	CUUUGGCGAUCACUGCCUCUCUGGGCCUGUGUCUAGGCUCU GCAAGAUAACCGAGCAAAGCACACGGCCUGCAGAGAGGCAG CGCUCUGCCC	289
<i>miR-331</i>	GAGUUUGGUUUUGUUUGGGUUUGUUCUAGGUAUGGUCCCAGG GAUCCAGAUCAAACCAGGCCCUUGGGCCUAUCCUAGAACCAA CCUAAGCUC	290
<i>miR-335</i>	UGUUUUGAGCGGGGGUCAAGAGCAAUAACGAAAAAUGUUUGU CAUAAACCGUUUUUCAUUAUUGCUCUCCUGACCUCUCUUAUU GCUAUUAUCA	291
<i>miR-337</i>	GUAGUCAGUAGUUGGGGGUGGGAACGGCUUCAUACAGGAGU UGAUGCACAGUUAUCCAGCUCCUAUAUGAUGCCUUUCUUCAU CCCCUCAA	292
<i>miR-338</i>	UCUCCAACAAUAUCCUGGUGCUGAGUGAUGACUCAGGCGACU CCAGCAUCAGUGAUUUUGUUGAAGA	293

<i>miR-339</i>	CGGGGCGGCCGCUC <u>UCCCUGUCCUCCAGGAGCUCACGUGUGCC</u> UGCCUGUGAGCGCCUCGACGACAGAGCCGGCGCCUGCCCCAGU GUCUGCGC	294
<i>miR-340</i>	UUGUACCUGGUGUGAUUAUAAAGCAAUGAGACUGAUUGUCAU AUGUCGUUUGUGGGAU <u>CCGUCUCAGUUACUUUAUAGCCAUA</u> C CUGGUAUCUUA	295
<i>miR-342</i>	GAAACUGGGCUCAAGGUGAGGGGUGCUAUCUGUGAUUGAGGG ACAUGGUAAUUGGAAUUG <u>UCUCACACAGAAAUCGCACCCGUC</u> ACCUUGGCCUACUUA	296
<i>miR-345</i>	ACCAAACCCUAGGUC <u>UGCUGACUCCUAGUCCAGGGCUCGUG</u> AUGGCUGGUGGGCCUGAACGAGGGGUCUGGAGGCCUGGGUU UGAAUAUCGACAGC	297
<i>miR-346</i>	GUCUGUCUGCCCGCAUGCCUGCCUCUCUGUUGCUCUGAAGGA GGCAGGGGCUGGGCCUGCAGCUGCCUGGGCAGAGCGGCUCCU GC	298
<i>miR-367</i>	CCAUUACUGUUGC ^U AAUAUGCAACUCUGUUGAAUAUAAAUUG GAAUUGCACUUUAGCAAUGGUGAUGG	299
<i>miR-368</i>	AAAAGGUGGAUAUCCUUCUAUGUUUAUGUUAUUUAUGGUUA AACAUAGAGGAAAUCCACGUUUU	300
<i>miR-369</i>	UUGAAGGGAGAUCGACCGUGUUAUAUUCGCUUUAUUGACUUC GAAUAAUACAUGGUUGAUCUUUUCUCAG	301
<i>miR-370</i>	AGACAGAGAAGCCAGGUCACGUCUCUGCAGUUACACAGCUCA CGAGUGCCUGCUGGGGUGGAACCUGGUCUGUCU	302
<i>miR-371</i>	GUGGCACUCAAACUGUGGGGGCACUUUCUGCUCUCUGGUGAA AGUGCCGCCAUCUUUUGAGUGUUAU	303
<i>miR-372</i>	GUGGGCCUCAA <u>AUGUGGAGCACUAUUCUGAUGUCCAAGUGGA</u> AAGUGCUGCGACAUUUGAGCGUCAC	304
<i>miR-373</i>	GGGAUACUCAA <u>AUGGGGGCGCUUCCUUUUUGUCUGUACUG</u> GGAAGUGCUCGAUUUUGGGGUGUCCC	305

<i>miR-374</i>	UACAUCGGCCA <u>UUUAAUACA</u> ACCUGAU <u>AAGUGUU</u> AUAGCAC UUAUCAGAUUGUA <u>UUGUAAUUGUCUGUGUA</u>	306
<i>miR-hes1</i>	AUGGAGCUGCUCACCCUGUGGGCCUCAAAUGUGGAGGAACUA UUCUGAUGUCCAAGUGGAAAGUGCUGCGACA <u>UUUGAGCGUCA</u> CCGGUGACGCCCAUAUCA	307
<i>miR-hes2</i>	GCAUCCCCUCAGCCUGUGGCACUCAAAACUGUGGGGGGCACUUU CUGCUCUCUGGUGAAAGUGCCGCCAUCUUUUGAGUGUUACCG CUUGAGAAGACUCAACC	308
<i>miR-hes3</i>	CGAGGAGCUC <u>AUACUGGG</u> AUACUCAAAAUGGGGGCGCUUCC UUUUUGUCUGUUACUGGGAAAGUGCUUCGAUUUUGGGGUGUCC CUGUUUGAGUAGGGCAUC	309
* Una secuencia subrayada dentro de una secuencia precursora corresponde a un transcrito de miR procesado maduro (véase Tabla 1b). Algunas secuencias precursoras tienen dos secuencias subrayadas que indican dos miR maduros diferentes que derivan del mismo precursor. Todas las secuencias son humanas.		

Tabla 1b- Secuencias de microARN maduro humano.

Nombre de miARN Maduro	Secuencia de miARN Maduro (5' a 3')	SEC ID Nº	microARN precursor correspondiente: véase Tabla 1a
<i>let-7a</i>	ugagguaguagguuguauaguu	310	<i>let-7a-1; let-7a-2; let-7a-3; let-7a-4</i>
<i>let-7b</i>	ugagguaguagguuguguguu	311	<i>let-7b</i>
<i>let-7c</i>	ugagguaguagguuguauaguu	312	<i>let-7c</i>
<i>let-7d</i>	agagguaguagguugcauagu	313	<i>let-7d; let-7d-v1</i>
<i>let-7e</i>	ugagguaggagguuguauagu	314	<i>let-7e</i>
<i>let-7f</i>	ugagguaguagauuguauaguu	315	<i>let-7f-1; let-7f-2-1; let-7f-2-2</i>
<i>let-7g</i>	ugagguaguaguuuuguacagu	316	<i>let-7g</i>
<i>let-7i</i>	ugagguaguaguuuugugcu	317	<i>let-7i</i>
<i>miR-1</i>	uggaaguguaaagaagauagua	318	<i>miR-1b; miR-1b-1; miR-1b-2</i>
<i>miR-7</i>	uggaagacuagugauuuuguu	319	<i>miR-7-1; miR-7-1a; miR-7-2; miR-7-3</i>
<i>miR-9</i>	ucuuugguuauacuagcuguauga	320	<i>miR-9-1; miR-9-2; miR-9-3</i>
<i>miR-9*</i>	uaaagcuagauaacggaaagu	321	<i>miR-9-1; miR-9-2; miR-9-3</i>
<i>miR-10a</i>	uaccugugagauccgaauuugug	322	<i>miR-10a</i>
<i>miR-10b</i>	uaccugugaagaccgaauuugu	323	<i>miR-10b</i>
<i>miR-15a</i>	uagcagcacauaauagguuuugug	324	<i>miR-15a; miR-15a-2</i>
<i>miR-15b</i>	uagcagcacaucaugguuuaca	325	<i>miR-15b</i>
<i>miR-16</i>	uagcagcacguaaaauauuggcg	326	<i>miR-16-1; miR-16-2; miR-16-13</i>
<i>miR-17-5p</i>	caaagugcuuacagugcagguagu	327	<i>miR-17</i>
<i>miR-17-3p</i>	acugcagugaaggcacuugu	328	<i>miR-17</i>
<i>miR-18</i>	uaaggugcaucuagugcagaua	329	<i>miR-18; miR-18-13</i>
<i>miR-19a</i>	ugugcaaaucuaugcaaaacuga	330	<i>miR-19a; miR-19a-13</i>
<i>miR-19b</i>	ugugcaaaucuaugcaaaacuga	331	<i>miR-19b-1; miR-19b-2</i>
<i>miR-20</i>	uaaagugcuuauagugcaggua	332	<i>miR-20 (miR-20a)</i>
<i>miR-21</i>	uagcuuauacagacugauguuga	333	<i>miR-21; miR-21-17</i>
<i>miR-22</i>	aagcugccaguugaagaacugu	334	<i>miR-22</i>
<i>miR-23a</i>	aucacauugccaggguuuucc	335	<i>miR-23a</i>
<i>miR-23b</i>	aucacauugccaggguuuaccac	336	<i>miR-23b</i>
<i>miR-24</i>	uggcucaguuacagcaggaacag	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>	uucaguuauuacaggauaggu	339	<i>miR-26a; miR-26a-1; miR-26a-2</i>
<i>miR-26b</i>	uucaguuauuacaggauaggu	340	<i>miR-26b</i>
<i>miR-27a</i>	uucacaguggcuuaguuuccgc	341	<i>miR-27a</i>

ES 2 537 880 T3

<i>miR-27b</i>	uucacaguggcuaaguucug	342	<i>miR-27b-1; miR-27b-2</i>
<i>miR-28</i>	aaggagcucacagucuaauugag	343	<i>miR-28</i>
<i>miR-29a</i>	cuagcaccaucugaaaucgguu	344	<i>miR-29a-2; miR-29a</i>
<i>miR-29b</i>	uagcaccuuugaaaucagu	345	<i>miR-29b-1; miR-29b-2</i>
<i>miR-29c</i>	uagcaccuuugaaaucgguua	346	<i>miR-29c</i>
<i>miR-30a-5p</i>	uguaaacauccucgacuggaagc	347	<i>miR-30a</i>
<i>miR-30a-3p</i>	cuuucagucggauguuugcagc	348	<i>miR-30a</i>
<i>miR-30b</i>	uguaaacauccuacacucagc	349	<i>miR-30b-1; miR-30b-2</i>
<i>miR-30c</i>	uguaaacauccuacacucagc	350	<i>miR-30c</i>
<i>miR-30d</i>	uguaaacaucccgacuggaag	351	<i>miR-30d</i>
<i>miR-30e</i>	uguaaacauccuugacugga	352	<i>miR-30e</i>
<i>miR-31</i>	ggcaagaucuggcagcagcug	353	<i>miR-31</i>
<i>miR-32</i>	uauugcacauuacuaaguugc	354	<i>miR-32</i>
<i>miR-33</i>	gugcauugaguugcauug	355	<i>miR-33; miR-33b</i>
<i>miR-34a</i>	uggcagugucuuagcugguugu	356	<i>miR-34a</i>
<i>miR-34b</i>	aggcagugucuuagcugauug	357	<i>miR-34b</i>
<i>miR-34c</i>	aggcaguguauguagcugauug	358	<i>miR-34c</i>
<i>miR-92</i>	uauugcacuuguccggccugu	359	<i>miR-92-2; miR-92-1</i>
<i>miR-93</i>	aaagucgucugucgagguag	360	<i>miR-93-1; miR-93-2</i>
<i>miR-95</i>	uucacggguauuuauugagca	361	<i>miR-95</i>
<i>miR-96</i>	uuuggcacuagcacauuuuugc	362	<i>miR-96</i>
<i>miR-98</i>	ugagguaguaaguuguauuguu	363	<i>miR-98</i>
<i>miR-99a</i>	aaccgcuagauccgacuuugug	364	<i>miR-99a</i>
<i>miR-99b</i>	caccgcuagaaccgaccuugcg	365	<i>miR-99b</i>
<i>miR-100</i>	uacaguacugugauaacugaag	366	<i>miR-100</i>
<i>miR-101</i>	uacaguacugugauaacugaag	367	<i>miR-101-1; miR-101-2</i>
<i>miR-103</i>	agcagcauugucacagggcuaga	368	<i>miR-103-1</i>
<i>miR-105</i>	ucaaaugcucagacuccugu	369	<i>miR-105</i>
<i>miR-106-a</i>	aaaagugcuuacagucagguagc	370	<i>miR-106-a</i>
<i>miR-106-b</i>	uaaagugcugacagucagau	371	<i>miR-106-b</i>
<i>miR-107</i>	agcagcauugucacagggcuauca	372	<i>miR-107</i>
<i>miR-122a</i>	uggagugugacaauugguuguu	373	<i>miR-122a-1; miR-122a-2</i>
<i>miR-124a</i>	uuaggcagcgggugaauugcca	374	<i>miR-124a-1; miR-124a-2; miR-124a-3</i>
<i>miR-125a</i>	ucccugagaccuuuaccugug	375	<i>miR-125a-1; miR-125a-2</i>
<i>miR-125b</i>	ucccugagaccuuuaccuguga	376	<i>miR-125b-1; miR-125b-2</i>
<i>miR-126*</i>	cauuuuuacuuuugguacgcg	377	<i>miR-126-1; miR-126-2</i>
<i>miR-126</i>	ucguaccgugaguuuuuugc	378	<i>miR-126-1; miR-126-2</i>
<i>miR-127</i>	ucggaucgucugagcuuggcu	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>	cagugcaauguuuuuagggc	383	<i>miR-130a</i>
<i>miR-130b</i>	cagugcaauguuaaaagggc	384	<i>miR-130b</i>
<i>miR-132</i>	uaacagucucacagcagguugc	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>	ugugacugguugaccagagg	388	<i>miR-134-1; miR-134-2</i>
<i>miR-135a</i>	uauggcuuuuuuauuccuauugga	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>	acuccauuuuuuuuugaugaugga	391	<i>miR-136-1; miR-136-2</i>
<i>miR-137</i>	uauugcuuaagaauacgcuag	392	<i>miR-137</i>
<i>miR-138</i>	agcugguguuugugaauuc	393	<i>miR-138-1; miR-138-2</i>
<i>miR-139</i>	ucucacagucacgugucu	394	<i>miR-139</i>
<i>miR-140</i>	agugguuuuuaccuauugguag	395	<i>miR-140; miR-140as; miR-140s</i>
<i>miR-141</i>	aacacugucugguuaaagaugg	396	<i>miR-141-1; miR-141-2</i>
<i>miR-142-3p</i>	uguaguguuuuuacuuuuuugga	397	<i>miR-142</i>
<i>miR-142-5p</i>	cauaaaguagaagcacuac	398	<i>miR-142</i>
<i>miR-143</i>	ugagaugaagcacugucucu	399	<i>miR-143-1</i>
<i>miR-144</i>	uacaguuuagaugaugacuag	400	<i>miR-144-1; miR-144-2</i>
<i>miR-145</i>	guccaguuuuuccaggaauccuu	401	<i>miR-145-1; miR-145-2</i>
<i>miR-146</i>	ugagaacugaaauccauugguu	402	<i>miR-146-1; miR-146-2</i>

ES 2 537 880 T3

miR-147	guguguggaaugcuucugc	403	miR-147
miR-148a	ucagugcacuacagaacuuugu	404	miR-148a (miR-148)
miR-148b	ucagugcaucacagaacuuugu	405	miR-148b
miR-149	ucuggcuccgugucuucacucc	406	miR-149
miR-150	ucucccaacccuuguaccagug	407	miR-150-1; miR-150-2
miR-151	acuagacugaagcuccuugagg	408	miR-151
miR-152	ucagugcaugacagaacuugg	409	miR-152-1; miR-152-2
miR-153	uugcauagucacaaaaguga	410	miR-153-1-1; miR-153-1-2; miR-153-2-1; miR-153-2-2
miR-154	uagguuauccguguuugccuucg	411	miR-154-1; miR-154-2
miR-154*	aaucacuacacggugaccuauu	412	miR-154-1; miR-154-2
miR-155	uuauugcuauucgugauagggg	413	miR-155
miR-181a	aacauucaacgcugucggugagu	414	miR-181a
miR-181b	aacauucauugcugucggugguu	415	miR-181b-1; miR-181b-2
miR-181c	aacauucaaccugucggugagu	416	miR-181c
miR-182	uuuggcauugguagaacucaca	417	miR-182; miR-182as
miR-182*	ugguucuaagacuugccaacua	418	miR-182; miR-182as
miR-183	uauggcacugguagaauucacug	419	miR-183
miR-184	uggacggagaacugauaaggggu	420	miR-184-1; miR-184-2
miR-185	uggagagaagggcaguuc	421	miR-185-1; miR-185-2
miR-186	caaagaauucuccuuuugggcuu	422	miR-186-1; miR-186-2
miR-187	ucgugucuuguguugcagccg	423	miR-187
miR-188	caucccuugcaugguggagggu	424	miR-188
miR-189	gugccuacugagcugauaucagu	425	miR-189-1; miR-189-2
miR-190	ugauauguuugauauuuaggu	426	miR-190-1; miR-190-2
miR-191	caacggaaucacaaaagcagcu	427	miR-191-1; miR-191-2
miR-192	cugaccuauagaauugacagcc	428	miR-192
miR-193	aacuggccuacaaaaguccag	429	miR-193-1; miR-193-2
miR-194	uguuacagcaacuucuuugga	430	miR-194-1; miR-194-2
miR-195	uagcagcacagaaauuuggc	431	miR-195-1; miR-195-2
miR-196a	uagguaguuucauguuuggu	432	miR-196a; miR-196a-2 (miR196-2)
miR-196b	uagguaguuuuccguuuggu	433	miR-196b
miR-197	uucaccaccuucuccaccagc	434	miR-197
miR-198	gguccagaggggagauagg	435	miR-198
miR-199a	cccaguguucagacuaccuguuc	436	miR-199a-1; miR-199a-2
miR-199a*	uacaguagucugcacaauugguu	437	miR-199a-1; miR-199a-2; miR-199s; miR-199b
miR-199b	cccaguguuuagacuauucguuc	438	miR-199b
miR-200a	uaacacugucugguaacgaugu	439	miR-200a
miR-200b	cucaauacugccugguaaugaug	440	miR-200b
miR-200c	aaucacugccgguaaugaugga	441	miR-200c
miR-202	agagguauuagggcaugggaaga	442	miR-202
miR-203	gugaauguuuaggaccacuag	443	miR-203
miR-204	uucccuuugucauccuaugccu	444	miR-204
miR-205	uccuucuuuccaccggagucug	445	miR-205
miR-206	uggaanguaaggaaguguggg	446	miR-206-1; miR-206-2
miR-208	auaagacgagcaaaaagcuugu	447	miR-208
miR-210	cugugcgugugacagcggcug	448	miR-210
miR-211	uucccuuugucauccuucgccu	449	miR-211
miR-212	uaacagucuccagucacggcc	450	miR-212
miR-213	accaucgaccguugauuguacc	451	miR-213
miR-214	acagcaggcacagacagggcag	452	miR-214
miR-215	augaccuauagaauugacagac	453	miR-215
miR-216	uaucucagcuggcaacugug	454	miR-216
miR-217	uacugcaucaggaacugauuggau	455	miR-217
miR-218	uugugcuugaucuaaccaugu	456	miR-218-1; miR-218-2
miR-219	ugauuguccaaacgcauuucu	457	miR-219; miR-219-1; miR-219-2
miR-220	ccacaccguaucugacacuuu	458	miR-220
miR-221	agcuacauugucugcugguuuc	459	miR-221
miR-222	agcuacaucuggcuacugggucuc	460	miR-222
miR-223	ugucaguuuugucaaaauacccc	461	miR-223
miR-224	caagucacuagugguuccguuuu	462	miR-224
miR-296	agggccccccucaaauccugu	463	miR-296

<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>	uaagugcuuccauguuuaguag	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>	aaaagcuggguugagagggcgaa	472	<i>miR-320</i>
<i>miR-321</i>	uaagccaggguuuguggguuc	473	<i>miR-321</i>
<i>miR-323</i>	gcacauuacacggucgaccucu	474	<i>miR-323</i>
<i>miR-324-5p</i>	cgcaucccuaggcagauuggugu	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>	ucaagagcauaaacgaaaaaugu	482	<i>miR-335</i>
<i>miR-337</i>	uccagcuccuauaugaugccuuu	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>	uccgucucaguuacuuauagcc	486	<i>miR-340</i>
<i>miR-342</i>	ucucacacagaaaucgacccguc	487	<i>miR-342</i>
<i>miR-345</i>	ugcugacuccuaguccagggc	488	<i>miR-345</i>
<i>miR-346</i>	ugcugccccgcaugccugccucu	489	<i>miR-346</i>
<i>miR-367</i>	aauugcacuuuagcaaugguga	490	<i>miR-367</i>
<i>miR-368</i>	acauagaggaaauuccacguuu	491	<i>miR-368</i>
<i>miR-369</i>	aaauuacaugguugaucuuu	492	<i>miR-369</i>
<i>miR-370</i>	gccugcugggguggaaccugg	493	<i>miR-370</i>
<i>miR-371</i>	gugccgcaucuuuugagugu	494	<i>miR-371</i>
<i>miR-372</i>	aaagugcugcgacauuugagcgu	495	<i>miR-372</i>
<i>miR-373*</i>	acucaaaauggggcgcuuucc	496	<i>miR-373</i>
<i>miR-373</i>	gaagugcuucgauuuugggugu	497	<i>miR-373</i>
<i>miR-374</i>	uuauauacaaccugauaagug	498	<i>miR-374</i>

- También se proporcionan métodos para diagnosticar si un sujeto tiene, o está en riesgo de desarrollar, un cáncer sólido, que comprenden medir el nivel de al menos un producto génico de miR en una muestra de ensayo del sujeto y comparar el nivel del producto génico de miR en la muestra de ensayo con el nivel de un producto génico de miR correspondiente en una muestra de control. Como se usa en la presente memoria un “sujeto” puede ser cualquier mamífero que tenga, o se sospeche que tiene, un cáncer sólido. En una realización preferida, el sujeto es un ser humano que tiene, o se sospecha que tiene, un cáncer sólido.
- 5
- En una realización, 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 una realización particular, el producto génico de miR es miR-21, miR-191 o miR-17-5p. En otra realización, el producto génico de miR no es miR-15a o miR-16-1. En una realización adicional, el producto génico de miR no es miR 159-1 o miR-192. En una realización adicional, 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 una realización adicional, el producto génico de miR no es miR-21, miR-301, miR-142as, miR-142s, miR-194, miR-215 o miR-32. En otra realización, 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 otra realización más, 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.
- 10
- 15
- 20
- 25
- El cáncer sólido puede 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 para diagnosticar por los métodos proporcionados 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. En realizaciones particulares, el cáncer sólido no es uno o más de cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, cáncer pancreático o cáncer gastrointestinal.
- 5
- 10 En una realización, el cáncer sólido es cáncer de mama o cáncer de pulmón y el al menos un producto génico de miR medido en la muestra de ensayo se selecciona del grupo que consiste en miR-210, miR-213 y una combinación de los mismos.
- En una realización adicional, el cáncer sólido es cáncer de colon, cáncer de estómago, cáncer de próstata o cáncer de páncreas y el al menos un producto génico de miR medido en la muestra de ensayo es miR-218-2.
- 15
- En una cierta realización 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. En una realización relacionada, 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. En una realización relacionada, el cáncer sólido es cáncer de mama y el al menos un producto génico de miR no es miR-15a o miR-16-1. En una realización adicional,
- 20
- 25 el cáncer sólido es cáncer de mama y el al menos un producto génico de miR no es miR-145, miR-21, miR-155, miR-10b, miR-125b-1, miR-125b-2, let-7a-2, let-7a-3, let-7d, miR-122a, miR-191, miR-206, miR-210, let-7i, miR-009-1 (miR131-1), miR-34 (miR-170), miR-102 (miR-29b), miR-123 (miR-126), miR-140-as, miR-125a, miR-194, miR-204, miR-213, let-7f-1, 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. En otra realización, el cáncer sólido es cáncer de mama y el producto génico de miR no es 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. En otra realización más, el cáncer sólido es cáncer de mama y el producto génico de miR no es miR-159-1 o miR-192. En una realización adicional, el cáncer sólido es cáncer de mama y 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 una realización adicional, el cáncer sólido es cáncer de mama y el producto génico de miR no es miR-21, miR-301, miR-142as, miR-142s, miR-194, miR-215 o miR-32. En otra realización, el cáncer sólido es cáncer de mama y 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,
- 30
- 35
- 40 miR-139, let-7a, let-7f o let-7d. En otra realización más, el cáncer sólido es cáncer de mama y el producto génico de miR no es 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.
- En otra realización, 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. En otra realización, el cáncer sólido es cáncer de colon y el producto génico de miR no es miR 159-1 o miR-192. En una realización adicional, el cáncer sólido es cáncer de colon y el producto génico de miR no es miR-186, miR-101-1, miR-194, miR-215, miR-106b,
- 45
- 50 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 colon y el producto génico de miR no es miR-21, miR-301, miR-142as, miR-142s, miR-194, miR-215 o miR-32. En otra realización, el cáncer sólido es cáncer de colon y 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 otra realización más, el cáncer sólido es cáncer de colon y el producto génico de miR no es 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.
- 55
- 60 En otra realización más, 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. En una realización relacionada, el cáncer sólido es cáncer de pulmón y el al menos un producto génico de miR no es miR-15a o miR-16-1. En una realización adicional, el cáncer sólido es cáncer de
- 65

pulmón y el al menos un producto génico de miR no es 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, 5 miR-101-1, miR-124a-3, miR-125b-1 o let7f-1. En otra realización, el cáncer sólido es cáncer de pulmón y el al menos un producto génico de miR no es 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. En una realización adicional, el cáncer sólido es cáncer de pulmón y el producto génico de miR no es 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. En otra realización, el cáncer sólido es cáncer de pulmón y el producto génico de miR no es miR 159-1 o miR-192. En una realización relacionada, el cáncer sólido es 10 cáncer de pulmón y 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, 15 miR-21, miR-301, miR-142s, miR-142as, miR-105-1 o miR-175. En una realización adicional, el cáncer sólido es cáncer de pulmón y el producto génico de miR no es miR-21, miR-301, miR-142as, miR-142s, miR-194, miR-215 o miR-32. En otra realización, el cáncer sólido es cáncer de pulmón y 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 otra realización más, el cáncer sólido es cáncer de pulmón y el producto génico de miR no es miR-181b, 20 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.

En una realización adicional, el cáncer sólido es cáncer pancreático y el al menos un producto génico de miR medido en la muestra de ensayo se selecciona del grupo que consiste en miR-103-1, miR-103-2, miR-155, miR-204 25 y combinaciones de los mismos. En una realización relacionada 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, 30 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. En una realización, el cáncer sólido es cáncer pancreático y el producto génico de miR no es miR-15a o miR-16-1. En otra realización, el cáncer sólido es cáncer pancreático y el producto génico de miR no es miR 159-1 o miR-192. En una realización adicional, el cáncer sólido es cáncer pancreático y el producto 35 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 una realización adicional, el cáncer sólido es cáncer pancreático y el producto génico de miR no es miR-21, miR-301, miR-142as, miR-142s, miR-194, miR-215 o miR-32. En otra realización, el 40 cáncer sólido es cáncer pancreático y 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 otra realización más, el cáncer sólido es cáncer pancreático y el producto génico de miR no es 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.

45 En otra realización, 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-7f, 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. En una 50 realización relacionada, el cáncer sólido es cáncer de próstata y el producto génico de miR no es miR-15a o miR-16-1. En otra realización, el cáncer sólido es cáncer de próstata y el producto génico de miR no es miR 159-1 o miR-192. En una realización adicional, el cáncer sólido es cáncer de próstata y 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 una realización adicional, el cáncer sólido es cáncer de próstata y el producto génico de miR no es miR-21, miR-301, 55 miR-142as, miR-142s, miR-194, miR-215 o miR-32. En otra realización, el cáncer sólido es cáncer de próstata y 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 otra realización más, el cáncer sólido es cáncer de próstata y el producto génico de miR no es miR-181b, miR-181c, miR-181d, miR-30, miR-15b, miR-16-2, miR-153-1, miR-217, miR-205, miR-204, miR-103, miR-107, miR-129-2, miR-9 o miR-137.

65 En otra realización más, 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. En una realización relacionada, el cáncer sólido es cáncer de estómago y el producto génico de miR no es miR-15a o miR-16-1. En otra realización, el cáncer sólido es cáncer de estómago y el producto génico de miR no es miR-159-1 o miR-192. En una realización adicional, el cáncer sólido es cáncer de estómago y 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 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. En otra realización, el cáncer sólido es cáncer de estómago y 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 otra realización más, el cáncer sólido es cáncer de estómago y el producto génico de miR no es 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 de al menos un producto génico de miR puede medirse en una muestra biológica (por ejemplo, células, tejidos) obtenida del sujeto. Por ejemplo, puede retirarse una muestra tisular (por ejemplo, de un tumor) de un sujeto que se sospecha que tiene un cáncer sólido por técnicas de biopsia convencionales. En otra realización, puede retirarse una muestra sanguínea del sujeto, y pueden aislarse células sanguíneas (por ejemplo, glóbulos blancos) para extracción de ADN por técnicas convencionales. La muestra de sangre o tejido se obtiene preferentemente del sujeto antes del inicio de la radioterapia, quimioterapia u otro tratamiento terapéutico. Puede obtenerse una muestra de tejido o sangre de control correspondiente de tejidos no afectados del sujeto, de un individuo humano normal o población de individuos normales, o de células cultivadas correspondientes a la mayoría de las células en la muestra del sujeto. La muestra de tejido o sangre de control se procesa después junto con la muestra del sujeto, de modo que los niveles de producto génico de miR producido a partir de un gen de miR dado en células de la muestra del sujeto puede compararse con los niveles de producto génico de miR correspondientes de células de la muestra de control. Puede usarse también un patrón de expresión de miR de referencia para la muestra biológica como un control.

Una alteración (por ejemplo, un aumento o reducción) del nivel de un producto génico de miR en la muestra obtenida del sujeto, en relación con el nivel de un producto génico de miR correspondiente en una muestra de control, es indicativa de la presencia de un cáncer sólido en el sujeto. En una realización, el nivel del al menos un producto génico de miR en la muestra de ensayo es 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. En otra realización, el nivel del al menos un producto génico de miR en la muestra de ensayo es 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). En una realización particular, el nivel de al menos un producto génico de miR se detecta 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.

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

Además de Northern y otras técnicas de hibridación de ARN, la determinación de los niveles de transcritos de ARN puede conseguirse usando la técnica de hibridación *in situ*. Esta técnica requiere menos células que la técnica de transferencia de Northern, e implica depositar células completas en un cubreobjetos de microscopio y explorar el contenido de ácido nucleico de la célula con una solución que contenga sondas de ácido nucleico radiactivas o marcadas de otro modo (por ejemplo, ADNc o ARN). Esta técnica es particularmente adecuada para analizar muestras de biopsia tisular de sujetos. La práctica de la técnica de hibridación *in situ* se describe en más detalle en la Patente de Estados Unidos 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.

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

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

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

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

En consecuencia, se proporcionan métodos para diagnosticar si un sujeto tiene, o está en riesgo de desarrollar, un cáncer sólido, que comprenden transcribir de forma inversa ARN de una muestra de ensayo obtenida del sujeto para proporcionar un conjunto de oligodesoxinucleótidos diana miR-29b-2, hibridar 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 de la señal de al menos un miARN es indicativa de que el sujeto tiene, o está en riesgo de desarrollar, un cáncer sólido. En una realización, la microserie comprende oligonucleótidos sonda específicos de miARN para una parte sustancial de todos los miARN humanos conocidos. En una realización particular, la microserie comprende oligonucleótidos sonda específicos de miARN para uno o más miARN seleccionados del grupo que consiste en miR-21, miR-17-5p, miR-191, miR-29b-2, miR-223, miR-128b, miR-199a-1, miR-24-1, miR-24-2, miR-146, miR-155, miR-181b-1, miR-20a, miR-107, miR-32, miR-92-2, miR-214, miR-30c, miR-25, miR-221, miR-106a y combinaciones de los mismos.

La 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. De acuerdo con una realización, el oligómero de ADNc marcado es un ADNc marcado con biotina, preparado a partir de un cebador marcado con biotina. La microserie se procesa después por dirección directa de los transcritos que contienen biotina usando, por ejemplo, conjugado de estreptavidina-Alexa 647, y se explora utilizando métodos de exploración convencionales. Las intensidades de la imagen de cada punto en la serie son proporcionales a la abundancia del miR correspondiente en la muestra del paciente.

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

análisis de expresión entre especies para cada miR conocido en diversas condiciones.

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

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

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

También se proporcionan métodos para determinar el pronóstico de un sujeto con un cáncer sólido, que comprenden medir el nivel de al menos un producto génico de miR que está asociado con un pronóstico particular en un cáncer sólido (por ejemplo, un pronóstico bueno o positivo, un pronóstico malo a adverso), en una muestra de ensayo del sujeto. De acuerdo con estos métodos, una alteración del nivel de un producto génico de miR que está asociado con un pronóstico particular en la muestra de ensayo, en comparación con el nivel de un producto génico de miR correspondiente en una muestra de control, es indicativa de que el sujeto tiene un cáncer sólido con un pronóstico particular. En una realización, el producto génico de miR se asocia 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. En ciertas realizaciones, 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, se proporcionan 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. En otra realización, el producto génico de miR aislado que se administra no es miR-15a o miR-16-1. En otra realización, el producto génico de miR no es miR-159-1 o miR-192. En una realización adicional, 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 una realización adicional, el producto génico de miR no es miR-21, miR-301, miR-142as, miR-142s, miR-194, miR-215 o miR-32. En otra realización, 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 otra realización más, el producto génico de miR no es miR-30, miR-15b, miR-16-2, miR-217, miR-205, miR-204, miR-103, miR-107, miR-9 y miR-137. En una realización adicional, el producto génico de miR no es 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. En otra realización, el producto génico de miR no es 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.

5 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
10 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 deleción, una inserción) en un gen de miR. En ciertas realizaciones, la variante es al menos aproximadamente 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 98 % o 99 % idéntica a un producto génico de miR natural correspondiente.

20 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. En ciertas realizaciones, el fragmento biológicamente
25 activo es de al menos aproximadamente 5, 7, 10, 12, 15 o 17 nucleótidos de longitud. En una realización particular, 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).

30 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. En una realización particular, el al menos un compuesto de inhibición de la expresión de miR es específico para un producto génico de miR
35 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
45 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. En una realización preferida, el animal es un ser humano.

50 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.

55 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. En ciertas realizaciones, 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.

65 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.

5 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
10 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.

15 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
20 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". De acuerdo con la divulgación, los productos génicos de miR aislados descritos en la presente memoria pueden usarse para la fabricación de un medicamento para tratar un
25 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. En una realización, los productos génicos de miR se sintetizan químicamente usando
30 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).

35 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
40 plásmidos recombinantes de la divulgación 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
45 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. En una realización, los productos génicos de miR se expresan 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
50 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.
65

En una realización, un plásmido que expresa los productos génicos de miR comprende 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.

5 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.

15 Los vectores virales recombinantes de la divulgación 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 de la divulgación también pueden comprender promotores inducibles o regulables para la expresión de los productos génicos de miR en una célula cancerosa.

20 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.

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

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

40 Son vectores virales particularmente adecuados los derivados de AV y AAV. Se describen un vector de AV adecuado para expresar los productos génicos de miR, un método para construir el vector de AV recombinante y un método para suministrar el vector a células diana, en Xia *et al.* (2002), *Nat. Biotech.* 20: 1006-1010. Se describen vectores de AAV adecuados para expresar los productos génicos de miR, métodos para construir el vector de AAV recombinante y métodos para suministrar los vectores a células diana en Samulski *et al.* (1987), *J. virol.* 61: 3096-3101; Fisher *et al.* (1996), *J. Virol.*, 70: 520-532; Samulski *et al.* (1989), *J. Virol.* 63: 3822-3826; Patente de Estados Unidos 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.

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

60 En otras relaciones de los métodos de tratamiento de la divulgación puede administrarse al sujeto una cantidad eficaz de al menos un compuesto que inhibe la expresión de miR. Como se usa en la presente memoria, "inhibir la expresión de miR" significa que la producción del precursor y/o la forma madura, activa del producto génico de miR después del tratamiento es menor que la cantidad 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).

5 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.

10 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.

15 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.

20 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.

25 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. En una realización particular, la molécula de ARNbc es un "ARN de interferencia corto o pequeño" o "ARNip".

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

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

45 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.

50 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, en ciertas realizaciones, el ARNip comprende 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. En una realización particular, el saliente 3' está presente en ambas cadenas del ARNip, y es de 2 nucleótidos de longitud. Por ejemplo, cada cadena del ARNip puede comprender salientes 3' de ácido ditimidílico ("TT") o ácido diuridílico ("uu").

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

65 La expresión de un gen de miR dado también puede inhibirse por un ácido nucleico antisentido. Como se usa en la presente memoria, un "ácido nucleico antisentido" se refiere a una molécula de ácido nucleico que se une a ARN diana por medio de interacciones de ARN-ARN, ARN-ADN o ARN-ácido peptidonucleico, que alteran la actividad del

ARN diana. Son ácidos nucleicos antisentido adecuados para su uso en los presentes métodos ácidos nucleicos monocatenarios (por ejemplo, ARN, ADN, quimeras de ARN-ADN, ácido peptidonucleico (PNA)) que generalmente comprenden una secuencia de ácido nucleico complementaria de una secuencia de ácido nucleico contigua en un producto génico de miR. El ácido nucleico antisentido puede comprender una secuencia de ácido nucleico que es 50-100 % complementaria, 75-100 % complementaria o 95-100 % complementaria de una secuencia de ácido nucleico contigua en un producto génico de miR. Se proporcionan secuencias de ácido nucleico para los productos génicos de miR en las Tablas 1a y 1b. Sin desear quedar ligado a ninguna teoría, se cree que los ácidos nucleicos antisentido activan RNasa H u otra nucleasa celular que digiere la doble cadena de producto génico de miR/ácido nucleico antisentido.

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

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

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

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

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.

En una realización particular, se usan liposomas para suministrar un producto génico de miR o compuestos de inhibición de la expresión génica de miR (o ácidos nucleicos que comprenden secuencias que los codifican) a un sujeto. Los liposomas también pueden aumentar la semivida en sangre de los productos génicos o ácidos nucleicos. Pueden formarse liposomas adecuados para su uso en la divulgación 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^o 4.235.871, 4.501.728, 4.837.028 y 5.019.369.

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

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

Los restos inhibidores de la opsonización para su uso en la preparación de los liposomas de la divulgación 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^o 4.920.016.

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

o dendríméricas; ácidos poliacrílicos; polialcoholes, por ejemplo, polivinilalcohol y polixilitol a los que se unen químicamente grupos carboxílicos o amino, así como gangliósidos, tales como gangliósido GM1. También son adecuados copolímeros de PEG, metoxi PEG o metoxi PPG o derivados de los mismos. Además, el polímero inhibidor de opsonización puede ser un copolímero en bloque de PEG y un poliamino ácido, polisacárido, poliamidoamina, polietilenamina o polinucleótido. Los polímeros inhibidores de opsonización también pueden ser polisacáridos naturales que contienen aminoácidos o ácidos carboxílicos, por ejemplo, ácido galacturónico, ácido glucurónico, ácido manurónico, ácido hialurónico, ácido péptico, ácido neuramínico, ácido 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”.

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

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

Los productos génicos de miR o compuestos de inhibición de la expresión génica de miR pueden formularse como composiciones farmacéuticas, denominadas en ocasiones “medicamentos”, antes de administrarlos a un sujeto, de acuerdo con técnicas conocidas en este campo. En consecuencia, la divulgación abarca composiciones farmacéuticas para tratar un cáncer sólido. En una realización, la composición farmacéutica comprende al menos un producto génico de miR aislado, o una variante aislada o fragmento biológicamente activo del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En una realización particular, el al menos un producto génico de miR corresponde 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. En ciertas realizaciones, 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.

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

Las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación 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 composiciones farmacéuticas de la invención están dentro de la experiencia de la técnica, por ejemplo como se describe en Remington’s Pharmaceutical Science, 17ª ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1985).

Las presentes composiciones farmacéuticas comprenden al menos un producto génico de miR o compuesto de inhibición de la expresión génica de miR (o al menos un ácido nucleico que comprende secuencias que los codifican) (por ejemplo, de 0,1 a 90 % en peso), o una sal fisiológicamente aceptable de los mismos, mezclados con un vehículo farmacéuticamente aceptable. En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas de la divulgación comprenden adicionalmente uno o más agentes antineoplásicos (por ejemplo, agentes quimioterapéuticos). Las formulaciones farmacéuticas de la divulgación 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. En una realización, la composición farmacéutica comprende 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.

En una realización particular, las composiciones farmacéuticas de la divulgación 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) 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 fluoro, amino, alquilo, alcoxi y O-alilo.

Las composiciones farmacéuticas de la divulgación pueden comprender también excipientes y/o aditivos farmacéuticos convencionales. Los excipientes farmacéuticos adecuados incluyen estabilizadores, antioxidantes, agentes de ajuste de la osmolaridad, 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 de la divulgación pueden envasarse para su uso en forma líquida, o pueden liofilizarse.

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

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

Las composiciones farmacéuticas de la divulgación pueden comprender además uno o más agentes antineoplásicos. En una realización particular, 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 de la divulgación incluyen, pero sin limitación, agentes alquilantes de ADN, agentes antibióticos antitumorales, agentes antimetabólicos, agentes estabilizadores de tubulina, agentes desestabilizadores de tubulina, agentes antagonistas de hormonas, inhibidores de topoisomerasa, inhibidores de proteína quinasa, inhibidores de HMG-CoA, inhibidores de CDK, inhibidores de ciclina, inhibidores de caspasa, inhibidores de metaloproteína, ácidos nucleicos antisentido, ADN de triple hélice, aptámeros de ácidos nucleicos y agentes virales, bacterianos y exotóxicos modificados molecularmente. Los ejemplos de agentes adecuados para las composiciones de la presente divulgación incluyen, pero sin limitación, arabinósido de citidina, metotrexato, vincristina, etopósido (VP-16), doxorubicina (adriamicina), cisplatino (CDDP), dexametasona, arglabina, ciclofosfamida, sarcolisina, metilnitrosourea, fluorouracilo, 5-fluorouracilo (5FU), vinblastina, camptotecina, actinomicina-D, mitomicina C, peróxido de hidrógeno, oxaliplatino, irinotecán, topotecán, leucovorina, carmustina, estreptozocina, CPT-11, taxol, tamoxifeno, dacarbacina, rituximab, daunorrubicina, 1-β-D-arabinofuranosilcitosina, imatinib, fludarabina, docetaxel, FOLFOX4.

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

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

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.

10 La divulgación se ilustrará ahora por los siguientes ejemplos no limitantes.

Ejemplificación

Los siguientes Materiales y Métodos se usaron en los Ejemplos:

15

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.

25

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)).

40

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

55

desviación típica de todas las mediciones. Dentro de SAM, se usó el ensayo de t. Los distintivos de microARN se determinaron aplicando el método de centroides hundidos más cercanos. Este método identifica un subgrupo de genes que caracteriza mejor cada cáncer sólido de su homólogo normal respectivo. Se calculó el error de predicción por medio de validación cruzada 10 veces, y para cada cáncer se obtuvo el distintivo de miR que daba como resultado el error mínimo de predicción. Se realizó un ensayo de nueva toma de muestras por análisis de permutación aleatoria para calcular el p valor del distintivo compartido.

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

Estadística

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

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

Resultados

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).

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

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

miR	ID	Media de Cáncer	Media Normal	Estadística de ensayo	p sin procesar	p Aj
miR-21	Nº 47	11,538663	9,648338	7,861136	2,00E-06	2,00E-06
miR-141	Nº 137	9,024091	7,905398	6,238014	2,00E-06	2,00E-06
miR-212	Nº 208	13,540651	14,33617	-6-57942	2,00E-06	2,00E-06
miR-128a prec	Nº 113	12,32588	13,522675	-6,76388	2,00E-06	2,00E-06
miR-138-2	Nº 133	11,739557	13,144746	-7,01204	2,00E-06	2,00E-06
miR-218-2	Nº 221	11,279787	12,539366	-7,40557	2,00E-06	2,00E-06
miR-23b	Nº 51	14,169748	15,949736	-8,37744	2,00E-06	2,00E-06
miR-195	Nº 184	10,343991	9,172985	5,763262	2,00E-06	1,00E-05
miR-213 prec	Nº 209	12,686966	13,661763	-5,83132	4,00E-06	1,00E-05
miR-29b-2	Nº 95	11,27556	9,940731	5,660854	2,00E-06	1,40E-05

ES 2 537 880 T3

miR	ID	Media de Cáncer	Media Normal	Estadística de ensayo	p sin procesar	p Aj
miR-199a-1	Nº 191	10,032008	8,920183	5,528849	2,00E-06	3,00E-05
miR-9-3	Nº 28	11,461922	12,570412	-5,43006	2,00E-06	4,60E-05
miR-128a	Nº 114	13,024235	13,856624	-5,35102	6,00E-06	7,20E-05
let-7a-1	Nº 1	12,616569	13,455246	-5,35346	2,00E-06	7,20E-05
let-7b	Nº 5	13,42636	14,068521	-5,17701	1,00E-05	0,000146
miR-16-2	Nº 39	10,460707	9,305895	5,048375	4,00E-06	0,000224
miR-199a-2	Nº 192	9,714225	8,759237	4,862553	1,00E-05	0,000494
miR-152 prec	Nº 151	11,388676	12,357529	-4,83716	2,00E-06	0,00053
miR-16-1	Nº 38	10,443169	9,338182	4,755258	1,00E-05	0,00071
miR-30d	Nº 72	13,982017	14,775206	-4,5707	1,20E-05	0,001476
miR-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	0,003912
miR-20a	Nº 46	11,409852	10,19284	4,304678	3,20E-05	0,003912
miR-181b-1 prec	Nº 211	9,577504	8,804294	4,285968	4,80E-05	0,004126
miR-132	Nº 121	9,599947	8,775966	4,284737	5,60E-05	0,004126
miR-200b	Nº 195	9,475221	8,527243	4,221511	4,00E-05	0,0052
let-7a-3	Nº 4	10,436089	9,511546	4,08952	0,000104	0,008242
miR-138-1	Nº 132	8,299613	9,200253	-4,05204	5,60E-05	0,00931
miR-29c	Nº 65	11,291005	10,326912	4,019385	0,000144	0,010312
miR-29a	Nº 62	11,381359	10,461075	4,013697	0,00015	0,010398
miR-96	Nº 86	11,37218	12,136636	-3,94825	0,000138	0,012962
miR-191	Nº 177	13,498207	12,729872	3,817228	0,000158	0,02015
miR-37a	Nº 59	10,399338	9,548582	3,715048	0,000344	0,028096
let-7g	Nº 15	10,819688	10,01157	3,653239	0,000426	0,033874
miR-9-1	Nº 24	10,102819	9,212988	3,651886	0,000388	0,033874
miR-125a	Nº 107	10,960998	10,005312	3,651356	0,000452	0,033874
miR-95	Nº 84	9,435733	8,751331	3,59406	0,000478	0,039594
miR-155	Nº 157	12,505359	13,231221	-3,58369	0,000614	0,040394
miR-199b	Nº 194	9,755066	9,082751	3,55934	0,000588	0,04314
miR-24-2	Nº 54	12,611696	11,612557	3,518774	0,00087	0,048278
let-7c	Nº 11	12,497795	13,055093	-3,51589	0,00054	0,048354
miR-92-1	Nº 81	16,081074	16,592426	-3,50446	0,000928	0,049828

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

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

miR	ID	Valor d.	devtip	Valor p	Valor q	Factor de R
miR-21	Nº 47	3,156	0,24	0	0	2,593
miR-23b	Nº 51	-3,117	0,212	0	0	0,443
miR-138-2	Nº 133	-2,514	0,2	0	0	0,402
miR-218-2	Nº 221	-2,383	0,17	0	0	0,384
miR-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-16-2	Nº 39	1,966	0,239	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 38	1,87	0,232	0	0	1,447
miR-212	Nº 209	-1,854	0,167	0	0	0,509
prec						

miR	ID	Valor d.	devtip	Valor p	Valor q	Factor de R
miR-34a	Nº 78	1,756	0,232	0	0	1,219
miR-152	Nº 151	-1,734	0,2	0	0	0,46
prec						
miR-199a-2	Nº 192	1,721	0,196	0	0	1,838
miR-128b	Nº 115	1,674	0,238	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-29e	Nº 65	1,611	0,24	0	0	1,225
let-7a-3	Nº 4	1,581	0,226	0	0	1,109
miR-29n	Nº 62	1,565	0,229	0	0	1,706
miR-24-2	Nº 54	1,555	0,284	0	0	0,831
miR-138-1	Nº 132	-1,551	0,222	0	0	0,432
miR-125u	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	1,476	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	0,232	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	0,327	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-138-2	Nº 133	-0,055	0,1815
miR-218-2	Nº 221	-0,0535	0,1765
miR-23b	Nº 51	-0,0516	0,17
miR-128a prec	Nº 113	-0,0498	0,1642
miR-29b-2	Nº 95	0,0457	-0,1508
miR-195	Nº 184	0,0404	-0,1333
miR-17-5p	Nº 41	0,0383	-0,1263
miR-9-3	Nº 28	-0,0357	0,1176
miR-212 prec	Nº 209	-0,0342	0,1129
miR-20a	Nº 46	0,0322	-0,1061
miR-141	Nº 137	0,0322	-0,1061
miR-199a-1	Nº 191	0,0319	-0,1053
miR-16-2	Nº 39	0,0315	-0,1037
miR-152 prec	Nº 151	-0,0283	0,0933
miR-16-1	Nº 38	0,0277	-0,0913
miR-34a	Nº 78	0,0269	-0,0886
miR-212	Nº 208	-0,0265	0,0875
let-7a-1	Nº 1	-0,0264	0,0872
miR-128a	Nº 114	-0,0259	0,0855
miR-128b	Nº 115	0,0254	-0,0839
miR-24-2	Nº 54	0,0244	-0,0803

miR	ID	Puntuación de cáncer sólido	Puntuación de tejidos normales
miR-29e	Nº 65	0,0224	-0,0738
miR-199a-2	Nº 192	0,0223	-0,0736
let-7a-3	Nº 4	0,0221	-0,073
miR-191	Nº 177	0,0188	-0,062
miR-125a	Nº 107	0,0186	-0,0613
miR-30d	Nº 72	-0,0185	0,061
miR-29a	Nº 62	0,0184	-0,0608
miR-106a	Nº 99	0,0177	-0,0584
miR-93-1	Nº 83	0,0163	-0,0537
miR-200b	Nº 195	0,0159	-0,0524
let-7g	Nº 15	0,0158	-0,0521
miR-27a	Nº 59	0,0157	-0,0518
miR-96	Nº 86	-0,0156	0,0514
let-7b	Nº 5	-0,0152	0,0501
miR-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

Cáncer	miR regulados positivamente	miR regulados negativamente	Error de clasificación equivocada después de validación cruzada 10 veces
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.

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	Puntuación de cáncer	Puntuación normal
miR-106a (Nº 99)	0,0364	-0,2094
miR-17-5p (Nº 41)	0,0349	-0,2005
miR-30c (Nº 70)	0,0328	-0,1888
miR-223 (Nº 227)	0,0302	-0,1736
miR-126* (Nº 102)	0,0199	-0,1144
miR-128b (Nº 115)	0,0177	-0,102
miR-21 (Nº 47)	0,0162	-0,0929
miR-24-2 (Nº 54)	0,0145	-0,0835
miR-99b prec (Nº 88)	0,0125	-0,0721
miR-155 (Nº 157)	0,0092	-0,0528
miRs-213 (Nº 160)	0,0091	-0,0522
miR-150 (Nº 148)	0,0042	-0,0243
miR-107 (Nº 100)	0,003	-0,0173
miR-191 (Nº 177)	0,0028	-0,0159
miR-221 (Nº 224)	0,002	-0,0116
miR-9-3 (Nº 28)	-0,0014	0,0083

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

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-129-1/2 (Nº 117)	0,1001	-0,3337
miR-197 (Nº 189)	0,0975	-0,325
miR-17-5p (Nº 41)	0,0955	-0,3185
miR-30c (Nº 70)	0,0948	-0,316
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-27a (Nº 59)	0,0405	-0,1351
miRs-92-1 (Nº 81)	0,0332	-0,1106
miRs-21 (Nº 47)	0,0288	-0,0959
miR-129-1/2 prec (Nº 118)	0,0282	-0,0939
miR-150 (Nº 148)	0,0173	-0,0578
miR-32 (Nº 75)	0,0167	-0,0558
miR-106a (Nº 99)	0,0142	-0,0473
miR-29b-1 (Nº 64)	0,0084	-0,028

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

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

miR	Puntuación de cáncer	Puntuación normal
let-7d (Nº 8)	0,0528	-0,4227
miR-128a prec (Nº 113)	-0,0412	0,3298
miR-195 (Nº 184)	0,04	-0,3199
miR-203 (Nº 197)	0,0356	-0,2851
let-7a-2 prec (Nº 2)	-0,0313	0,2504
miR-34a (Nº 78)	0,0303	-0,2428
miR-20a (Nº 46)	0,029	-0,2319
miR-218-2 (Nº 221)	-0,0252	0,2018
miR-29a (Nº 62)	0,0247	-0,1978
miR-25 (Nº 55)	0,0233	-0,1861
miR-95 (Nº 84)	0,0233	-0,1861
miR-197 (Nº 189)	0,0198	-0,1587
miR-135-2 (Nº 128)	0,0198	-0,1582
miR-187 (Nº 173)	0,0192	-0,1535
miR-196-1 (Nº 185)	0,0176	-0,1411
miR-148 (Nº 146)	0,0175	-0,1401
miR-191 (Nº 177)	0,017	-0,136
miR-21 (Nº 47)	0,0169	-0,1351
let-7i (Nº 10)	0,0163	-0,1303
miR-198 (Nº 190)	0,0145	-0,1161
miR-199a-2 (Nº 192)	0,0136	-0,1088
miR-30c (Nº 70)	0,0133	-0,1062
miR-17-5p (Nº 41)	0,0132	-0,1053
miR-92-2 (Nº 82)	0,012	-0,0961
miR-146 (Nº 144)	0,0113	-0,0908
miR-181b-1 prec (Nº 211)	0,011	-0,0878
miR-32 (Nº 75)	0,0109	-0,0873
miR-206 (Nº 202)	0,0104	-0,083
miR-184 prec (Nº 169)	0,0096	-0,0764
miR-29a prec (Nº 63)	-0,0095	0,076
miR-29b-2 (Nº 95)	0,0092	-0,0739
miR-149 (Nº 147)	-0,0084	0,0676
miR-181b-1 (Nº 210)	0,0049	-0,0392
miR-196-1 prec (Nº 186)	0,0042	-0,0335
miR-93-1 (Nº 83)	0,0039	-0,0312
miR-223 (Nº 227)	0,0038	-0,0308
miR-16-1 (Nº 38)	0,0028	-0,0226
miR-101-1 prec (Nº 92)	0,0015	-0,0123
miR-124a-1 (Nº 104)	0,0015	-0,0119
miR-26a-1 (Nº 56)	0,0015	-0,0119
miR-214 (Nº 212)	0,0013	-0,0105
miR-27a (Nº 59)	0,0011	-0,0091
miR-24-1 (Nº 53)	-8,00E-04	0,0067
miR-106a (Nº 99)	7,00E-04	-0,0057
miR-199a-1 (Nº 191)	4,00E-04	-0,0029

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

5

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	Puntuación de cáncer	Puntuación normal
miR-103-1 (Nº 97)	0,0837	-0,0797
miR-214 (Nº 212)	0,0749	-0,0713
miR-222 (Nº 225)	0,0749	-0,0713
miR-212 prec (Nº 209)	-0,054	0,0514
miR-125b-1 (Nº 109)	0,0528	-0,0503
miR-100 (Nº 91)	0,0526	-0,0501
miR-107 (Nº 100)	0,0388	-0,0369
miR-92-1 (Nº 81)	0,0369	-0,0351
miR-96 (Nº 86)	-0,0306	0,0291
miR-192 (Nº 178)	0,0236	-0,0224
miR-23a (Nº 50)	0,022	-0,021
miR-215 (Nº 213)	0,0204	-0,0194
miR-7-2 (Nº 21)	0,0189	-0,018
miR-138-2 (Nº 133)	-0,0185	0,0176
miR-24-1 (Nº 52)	0,0151	-0,0144
miR-99b (Nº 89)	0,0098	-0,0093
miR-33b (Nº 76)	-0,0049	0,0046
miR-24-2 (Nº 54)	0,0041	-0,0039

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

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

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

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

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

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

15 Sorprendentemente, miR-21, miR-191 y miR-17-5p están significativamente sobreexpresados en todos, o en 5 de 6, de los tipos tumorales que se consideraron. Se indicó que miR-21 estaba sobreexpresado en glioblastoma y que tenía propiedades antiapoptóticas (Chan, J. A., *et al.*, Cancer Res. 65: 6029-6033 (2005)). El cáncer de pulmón comparte una parte de su distintivo con el cáncer de mama y una parte con los otros tumores sólidos, incluyendo miR-17/20/92, los tres de los cuales son miembros del grupo de microARN que coopera activamente con c-Myc para

acelerar la linfomagénesis (He, L., *et al.*, Nature 435: 828-833 (2005)). La identificación de estos microARN como 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. miR-218-2 está uniformemente regulado negativamente en cánceres de colon, estómago, próstata y páncreas, pero no en carcinomas de pulmón y mama.

10 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
15 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.

20

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

Materiales y métodos:

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

Se usaron las predicciones de TargetScan más recientes (Abril de 2005) para identificar dianas de microARN potenciales. Estas incluyen esencialmente las dianas de UTR 3' indicadas por Lexis *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
30 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.

35 *Ensayos in vitro de diana*

Para experimentos de indicador de luciferasa, se amplificaron segmentos UTR 3' de Rb1, TGFBR2 y Plag1 que se predice que interaccionarán con microARN asociados con cáncer específico por PCR a partir de ADN genómico humano y se insertaron en el vector de control pGL3 (Promega) usando el sitio XbaI inmediatamente cadena abajo
40 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
45 mezclados (Ambion) a una concentración de 10 nM. Las actividades de luciferasa de luciérnaga y Renilla se midieron consecutivas a las 24 horas después de la transfección usando ensayos de luciferasa dobles (Promega).

Transferencia de Western para RB1

50

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).

55 *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
60 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
65 ensayar la hipótesis de que los microARN que se desregulan en tumores sólidos se dirigen a oncogenes o supresores de tumores conocidos, las dianas predichas para estos miARN se determinaron usando Target-Scan,

una base de datos de dianas de microARN de UTR 3' conservadas (Lewis, B. P., *et al*, Cell 120: 15-20 (2005)). TargetScan contenía 5.121 predicciones para 18 miARN que están desregulados en tumores sólidos, en las 22.402 predicciones totales (26,5 %). Se predijeron ciento quince de 263 (44 %) genes de cáncer bien conocidos como dianas para estos 18 miARN (Tabla 15). Debido a que un alto porcentaje de genes de cáncer son dianas de miR que están desregulados en tumores sólidos, es poco probable que estas predicciones se deban a la casualidad (P<0,0001 en ensayo exacto de Fisher).

Las predicciones informáticas para tres genes de cáncer diferentes, Retinoblastoma (Rb), receptor de TGF-beta-2 (TGFB2) 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 interactuaban 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 TFGBR2 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 TGFB2, además de inactivación mutacional (Biswas, S., *et al.*, Cancer Res. 64: 687-692 (2004)).

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

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

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

Gen de miARN	Nombre del gen	Descripción del gen
miR-26a, miR-146	ABL2	homólogo de oncogén viral de leucemia murina de Abelson v-abl 2 (arg, gen relacionado con Abelson)
miR-107	AF5q31	gen fusionado con ALL1 de 5q31
miR-20, miR-125b	AKT3	homólogo de oncogén viral de timoma marino v-akt 3
miR-26a, miR-155 miR-125b	APC	poliposis adenomatosa de colon
miR-26a, miR-218	ARHGEF12	factor de intercambio de nucleótidos de guanina de RHO (GEF) 12 (LARG)
miR-107, miR-221	ARNT	translocador nuclear de receptores de hidrocarburos de arilo
miR-192	ATF1	factor de transcripción activador 1
miR-26a	ATM	ataxia telangiectasia mutada (incluye grupos de complementación A, C y D)
miR-24	AXL	tirosina quinasa receptora de AXL
miR-26a, miR-107, miR-146, miR-155 miR-138, miR-92	BCL11A	CLL de linfocitos B/linfoma 11A
miR-20	BCL11B	CLL de linfocitos B/linfoma 11B (CTIP2)
miR-21	BCL2	CLL de linfocitos B/linfoma 2
miR-26a, miR-26a miR-20,	BCL6	CLL de linfocitos B/linfoma 6 (proteína de dedo de cinc 51)
miR-92	BCL9	CLL de linfocitos B/linfoma 9
miR-26a, miR-223 miR-221, miR-125b	CBFB	subunidad beta del factor de unión al núcleo
miR-218	CCDC6	que contiene dominio superenrollado 6
miR-20	CCND1	ciclina D1 (PRAD1:adenomatosis paratiroidea 1)
miR-26a, miR-20	CCND2	ciclina D2
miR-26a, miR-107, miR-92	CDK6	quinasa dependiente de ciclina 6
miR-20	CDKN1A	inhibidor de quinasa dependiente de ciclina 1A (p21, Cip1)
miR-221, miR-92	CDKN1C	inhibidor de quinasa dependiente de ciclina 1C (p57, Kip2)

ES 2 537 880 T3

Gen de miARN	Nombre del gen	Descripción del gen
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	03A de caja forkhead box
miR-125b	GOLGA5	autoantígeno de golgi, subfamilia a de golgina, 5 (PTC5)
miR-138	GPHN	gefirina (GPH)
miR-107, miR-223, miR-20, miR-218	HLF	factor de leucemia hepática
miR-26a, miR-107	HMGA1	gancho AT de grupo de alta movilidad 1
miR-20	HOXA13	A13 de caja homeótica
miR-92	HOXA9	A9 de caja homeótica
miR-125b	IRF4	factor regulador de interferón 4
miR-146, miR-20, miR-138	JAZF1	yuxtapuesto con otro gen de dedo de cinc 1
miR-92	JUN	homólogo del oncogén 17 del virus de sarcoma aviar v-jun
miR-155	KRAS	homólogo del oncogén viral de sarcoma de rata de Kirsten 2 v-Ki-ras 2
miR-218	LASP1	proteína LIM y SH3 1
miR-218	LHFP	compañero de fusión de HMGIC de lipoma
miR-125b, miR-218	LIFR	receptor de factor inhibidor de leucemia
miR-223	LMO2	dominio de LIM solamente 2 (tipo rombotina 1) (RBTN2)
miR-223, miR-155, miR-125b, miR-92	MAF	homólogo del oncogén de fibrosarcoma musculoesquelético (aviar) v-maf
miR-92	MAP2K4	proteína quinasa quinasa activada por mitógeno 4
miR-146, miR-20	MAP3K8	proteína quinasa quinasa quinasa activada por mitógeno 8
miR-125b	MAX	proteína MAX
miR-218	MCC	mutada en cánceres colorrectales
miR-24	MEN1	neoplasia endocrina múltiple I
miR-138	MLLT6	leucemia mieloide/linfoide o de linaje mixto (homólogo de trithorax, <i>Drosophila</i>) translocado a 6 (AF17)
miR-192	MSN	moesina
miR-24	MYB	homólogo del oncogén viral de mieloblastosis aviar v-myb
miR-107, miR-223, miR-146, miR-221, miR-155, miR-218	MYBL1	tipo homólogo de oncogén viral de mieloblastosis aviar v-myb 1
miR-107, miR-20	MYCN	derivado de neuroblastoma de oncogén relacionado con virus de mielocitomatosis aviar v-myc
miR-107, miR-92	MYH9	miosina, polipéptido pesado 9, no muscular

Gen de miARN	Nombre del gen	Descripción del gen
miR-24	MYST4	histona acetiltransferasa MYST (leucemia monocítica) 4 (MORF)
miR-20	NBL1	neuroblastoma, supresión de tumorigenicidad 1
miR-125b	NIN	nineína (proteína que interacciona con GSK3B)
miR-26a, miR-107	NKTR	secuencia de reconocimiento de tumor de citolítica natural
miR-92	NOTCH1	homólogo de Notch 1, asociado a translocación (<i>Drosophila</i>) (TAN1)
miR-24	NTRK3	tirosina quinasa neurotrófica, receptor, tipo 3
miR-125b	PCSK7	subtilisina de proproteína convertasa/quexina tipo 7
miR-24, miR-146	PER1	homólogo de periodo 1 (<i>Drosophila</i>)
miR-146, miR-125b, miR-138, miR-155	PHOX2B	homeocaja de tipo emparejado 2b
miR-24, miR-26a	PICALM	proteína de ensamblaje de clatrina de unión a fosfatidilinositol (CALM)
miR-24, miR-26a	PIM1	oncogén pim-1
miR-24, miR-26a, miR-21, miR-107, miR-20, miR-155	PLAG1	gen de adenoma pleiomórfico 1
miR-218	RAB8A	RAB8A, miembro de la familia de oncogén RAS
miR-24, miR-221	RALA	homólogo A del oncogén viral de leucemia de simio v-ral (relacionado con ras)
miR-138	RARA	receptor de ácido retinoico, alfa
miR-20, miR-192	RB1	retinoblastoma 1 (incluyendo osteosarcoma)
miR-20,	RBL1	tipo retinoblastoma 1 (p107)
miR-20	RBL2	tipo retinoblastoma 2 (p130)
miR-155, miR-138	REL	homólogo de oncogén viral de reticuloendoteliosis aviar v-rel
miR-20, miR-138	RHOC	familia del gen homólogo de ras, miembro C
miR-20, miR-192	RUNX1	factor de transcripción relacionado con runt 1 (AML1)
miR-107, miR-223	SEPT6	septina 6
miR-146, miR-20, miR-125b	SET	translocación de SET
miR-21, miR-20, miR-155, miR-218	SKI	homólogo de oncogén viral de sarcoma aviar v-ski
miR-26a, miR-146	SMAD4	SMAD, homólogo 4 de madres contra DPP (<i>Drosophila</i>)
miR-155	SPI1	oncogén de integración proviral de virus formador de focos de bazo (SFFV) spi1
miR-125b	SS18	translocación de sarcoma sinovial, cromosoma 18
miR-107, miR-155	SUFU	supresor de homólogo fusionado (<i>Drosophila</i>)
miR-92	TAF15	ARN polimerasa II TAF15, factor asociado a proteína de unión a caja TATA (TBP), 68 kDa
miR-26a, miR-221, miR-138	TCF12	factor de transcripción 12 (HTF4, factores de transcripción de hélice-bucle-hélice 4)
miR-21, miR-20	TGFBR2	factor de crecimiento transformante, receptor beta II (70-80 kD)
miR-24, miR-26a, miR-92	TOP1	topoisomerasa (ARN) 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 MMTV de tipo wingless, miembro 5A
miR-26a, miR-20, miR-125b	YES1	homólogo del oncogén viral de sarcoma de Yamaguchi 1 v-yes-1
miR-107, miR-221	ZNF198	proteína de dedo de cinc 198
miR-218	ZNF1A1	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 la presente invención se ha mostrado particularmente y se ha descrito con referencia a realizaciones preferidas de la misma, se entenderá por los expertos en la materia que pueden realizarse diversos cambios en la

forma y detalles de la misma sin alejarse de la invención abarcada por las reivindicaciones adjuntas.

Los siguientes párrafos describen diversas realizaciones de la divulgación pero no deben interpretarse como reivindicaciones:

- 5
1. Un método para diagnosticar si un sujeto tiene, o está en riesgo de desarrollar, un cáncer sólido, que comprenden medir el nivel de al menos un producto génico de miR en una muestra de ensayo del sujeto, en el que una alteración en el nivel del producto génico de miR en la muestra de ensayo, en relación con el nivel de un producto génico de miR correspondiente en una muestra de control, es indicativo de que el sujeto tiene, o está
- 10 en riesgo de desarrollar, un cáncer sólido.
2. El método del párrafo 1, en el que el al menos un producto génico de miR se selecciona del grupo que consiste en miR-21, miR-191, miR-17-5p y combinaciones de los mismos.
3. El método del párrafo 1, en el que el al menos un producto génico de miR 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,
- 15 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.
4. El método del párrafo 1, en el que el cáncer sólido se selecciona del grupo que consiste en cáncer de próstata, cáncer de estómago, cáncer pancreático, cáncer de pulmón, cáncer de mama y cáncer de colon.
5. El método del párrafo 1, en el que el cáncer sólido es cáncer de mama o cáncer de pulmón y el al menos un producto génico de miR se selecciona del grupo que consiste en miR-210, miR-213 y una combinación de los mismos.
6. El método del párrafo 1, en el que el cáncer sólido es cáncer de colon, cáncer de estómago, cáncer de próstata o cáncer de páncreas y el al menos un producto génico de miR es miR-218-2.
7. El método del párrafo 1, en el que el cáncer sólido es cáncer de mama y el al menos un producto génico de miR se selecciona del grupo que consiste en miR- 125b- 1, miR125b-2, miR- 145, miR-21 y combinaciones de los mismos.
8. El método del párrafo 1, en el que el cáncer sólido es cáncer pancreático y el al menos un producto génico de miR se selecciona del grupo que consiste en miR-103-1, miR-103-2, miR-155, miR-204 y combinaciones de los mismos.
9. El método del párrafo 1, en el que el cáncer sólido y el al menos un producto génico de miR se selecciona del grupo que consiste en:
- 35 (i) el cáncer sólido es cáncer de mama y el producto génico de miR 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;
- (ii) el cáncer sólido es cáncer de colon y el producto génico de miR 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,
- 40 miR-9-3 y combinaciones de los mismos;
- (iii) el cáncer sólido es cáncer de pulmón y el producto génico de miR 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-34aprec, 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;
- (iv) el cáncer sólido es cáncer pancreático y el producto génico de miR 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,
- 50 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;
- (v) el cáncer sólido es cáncer de próstata y el producto génico de miR 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-29aprec, 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; y
- 60 (vi) el cáncer sólido es cáncer de estómago y el producto génico de miR 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
- 65 10. Un método para diagnosticar si un sujeto tiene, o está en riesgo de desarrollar, un cáncer sólido, que comprende:

- (1) transcribir de forma inversa ARN a partir de una muestra de ensayo obtenida del sujeto para proporcionar un conjunto de oligodesoxinucleótidos diana;
- 5 (2) hibridar los oligodesoxinucleótidos diana con una micromatriz que comprende oligonucleótidos sonda específicos de miARN para proporcionar un perfil de hibridación para la muestra de ensayo; y
- (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 el que una alteración en la señal de al menos un miARN es indicativa de que el sujeto tiene, o está en riesgo de desarrollar, un cáncer sólido.
- 10 11. El método del párrafo 10, en el que la señal de al menos un miARN, en relación con la señal generada a partir de la muestra de control, se reduce.
12. El método del párrafo 10, en el que la señal de al menos un miARN, en relación con la señal generada a partir de la muestra de control, aumenta.
13. El método del párrafo 10, en el que la micromatriz comprende oligonucleótidos sonda específicos de miARN para uno o más miARN seleccionados del grupo que consiste en miR-21, miR-17-5p, miR-191, miR-29b-2, miR-223, miR-128b, miR-199a-1, miR-24-1, miR-24-2, miR-146, miR-155, miR-181b-1, miR-20a, miR-107, miR-32, miR-92-2, miR-214, miR-30c, miR-25, miR-221, miR-106a y combinaciones de los mismos.
- 15 14. Un método para inhibir tumorogénesis en un sujeto que tiene, o se sospecha que tiene, un cáncer sólido en el que al menos un producto génico de miR está regulado negativamente o regulado positivamente en las células cancerosas del sujeto, en relación con células de control, que comprende:
- 20 (1) cuando el al menos un producto génico de miR está regulado negativamente en las células cancerosas, administrar al sujeto una cantidad eficaz de al menos un producto génico de miR aislado, o una variante aislada o fragmento biológicamente activo del mismo, siempre que el producto génico de miR no sea miR-15a o miR-16-1, de modo que la tumorogénesis se inhibe en el sujeto; o
- 25 (2) cuando el al menos un producto génico de miR está regulado positivamente en las células cancerosas, administrar al sujeto una cantidad eficaz de al menos un compuesto para inhibir la expresión del al menos un producto génico de miR, de modo que la tumorogénesis se inhibe en el sujeto.
- 30 15. El método del párrafo 14, en el que el al menos un producto génico de miR aislado en la etapa (1) se selecciona del grupo que consiste en miR-145, miR-155, miR-218-2 y combinaciones de los mismos.
16. El método del párrafo 14, en el que el al menos un producto génico de miR en la etapa (2) 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.
- 35 17. El método del párrafo 14, en el que el cáncer sólido se selecciona del grupo que consiste en cáncer de próstata, cáncer de estómago, cáncer pancreático, cáncer de pulmón, cáncer de mama y cáncer de colon.
18. Un método para inhibir la tumorogénesis en un sujeto que tiene un cáncer sólido, que comprende:
- 40 (1) determinar la cantidad de al menos un producto génico de miR en células cancerosas del sujeto, en relación con células de control; y
- (2) alterar la cantidad de producto génico de miR expresada en las células cancerosas:
- 45 (i) administrando al sujeto una cantidad eficaz de al menos un producto génico de miR aislado, o una variante aislada o fragmento biológicamente activo del mismo, siempre que el producto génico de miR no sea miR-15a o miR-16-1, si la cantidad del producto génico de miR expresado en las células cancerosas es menor que la cantidad del producto génico de miR expresado en células de control; o
- (ii) administrando al sujeto una cantidad eficaz de al menos un compuesto para inhibir la expresión del al menos un producto génico de miR, si la cantidad del producto génico de miR expresado en las células cancerosas es mayor que la cantidad del producto génico de miR expresado en células de control, de modo que se inhiba la tumorogénesis en el sujeto.
- 50 19. El método del párrafo 18, en el que el al menos un producto génico de miR aislado en la etapa (i) se selecciona del grupo que consiste en miR-145, miR-155, miR-218-2 y combinaciones de los mismos.
20. El método del párrafo 18, en el que el al menos un producto génico de miR en la etapa (ii) 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.
- 60 21. Una composición farmacéutica para tratar un cáncer sólido, que comprende al menos un producto génico de miR aislado, o una variante aislada o fragmento biológicamente activo del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
22. La composición farmacéutica del párrafo 21, en el que el al menos un producto génico de miR aislado corresponde a un producto génico de miR que está regulado negativamente en células cancerosas en relación con células de control adecuadas.
- 65 23. La composición farmacéutica del párrafo 22, en el que el producto génico de miR aislado se selecciona del grupo que consiste en miR-145, miR-155, miR-218-2 y combinaciones de los mismos.

24. La composición farmacéutica del párrafo 21, en el que el cáncer sólido se selecciona del grupo que consiste en cáncer de próstata, cáncer de estómago, cáncer pancreático, cáncer de pulmón, cáncer de mama y cáncer de colon.

5 25. Una composición farmacéutica para tratar un cáncer sólido, que comprende al menos un compuesto de inhibición de la expresión de miR y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

26. La composición farmacéutica del párrafo 25, en la que el al menos un compuesto de inhibición de la expresión de miR es específico para un producto génico de miR que está regulado positivamente en células cancerosas en relación con células de control adecuadas.

10 27. La composición farmacéutica del párrafo 26, en la que 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.

15 28. Un método para identificar un inhibidor de tumorigénesis, que comprende proporcionar un agente de ensayo a una célula y medir el nivel de al menos un producto génico de miR asociado con los niveles de expresión reducidos en cánceres sólidos, en el que 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.

20 29. El método del párrafo 29, en el que el producto génico de miR se selecciona del grupo que consiste en miR-145, miR-155, miR-218-2 y combinaciones de los mismos.

30. El método del párrafo 29, en el que el cáncer sólido se selecciona del grupo que consiste en cáncer de próstata, cáncer de estómago, cáncer pancreático, cáncer de pulmón, cáncer de mama y cáncer de colon.

25 31. Un método para identificar un inhibidor de tumorigénesis, que 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 aumentados en cánceres sólidos, en el que 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.

30 32. El método del párrafo 32, en el que el producto génico de miR 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.

33. El método del párrafo 32, en el que el cáncer sólido se selecciona del grupo que consiste en cáncer de próstata, cáncer de estómago, cáncer pancreático, cáncer de pulmón, cáncer de mama y cáncer de colon.

35 LISTADO DE SECUENCIAS

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

40 <120> MÉTODOS BASADOS EN MICRO ARN Y COMPOSICIONES PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE CÁNCERES SÓLIDOS

<130> 1-28349

45 <140> 12/160.061
<141> 03-01-2008

50 <150> PCT/US07/000159
<151> 03-01-2007

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

55 <160> 498

<170> PatentIn versión 3.5

60 <210> 1
<211> 90
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1

	cacuguggga ugagguagua gguuguauag uuuuaggguc acaccacca cugggagaua	60
	acuauacaau cuacugucuu uccuaacgug	90
5	<210> 2 <211> 72 <212> ARN <213> Homo sapiens	
	<400> 2	
	agguugaggu aguagguugu auaguuuaga auuacaucaa gggagauaac uguacagccu	60
10	ccuagcuuuc cu 72	
15	<210> 3 <211> 74 <212> ARN <213> Homo sapiens	
	<400> 3	
	gggugaggua guagguagua uaguuuggg cucugcccug cuaugggaua acuauacaau	60
20	cuacugucuu uccu	74
25	<210> 4 <211> 107 <212> ARN <213> Homo sapiens	
	<400> 4	
	gugacugcau gcucccaggu ugagguagua gguuguauag uuugaauua caccaagggag	60
30	auaacuguaac agccuccuag cuuuccuugg gucuugcacu aaacaac	107
35	<210> 5 <211> 85 <212> ARN <213> Homo sapiens	
	<400> 5	
	ggcgggguga gguaguaaggu ugugugguuu cagggcagug auguugcccc ucggaagaua	60
40	acuauacaac cuacugccuu cccug	85
	<210> 6 <211> 84 <212> ARN <213> Homo sapiens	
45	<400> 6	
	gcauccgggu ugagguagua gguuguauagg uuuagaguua caccugggga guuaacugua	60
	caaccuucua gcuuccuug gagg	84
	<210> 7 <211> 87	

ES 2 537 880 T3

	<212> ARN <213> Homo sapiens		
5	<400> 7		
	ccuaggaaga gguaguaggu ugc<u>au</u>aguuu uagggcaggg auuuugccca caaggaggua	60	
	acuauacgac cugcugccuu ucuuagg	87	
10	<210> 8 <211> 85 <212> ARN <213> Homo sapiens		
	<400> 8		
	cuaggaagag guaguaguuu gcauaguuuu agggcaaaga uuuugccac aaguaguag	60	
15	cuauacgacc ugcagccuuu uguag	85	
20	<210> 9 <211> 85 <212> ARN <213> Homo sapiens		
	<400> 9		
	cuggcugagg uaguaguuuu ugcug<u>u</u>ggu cggguuguga cauugcccg uguggagaua	60	
25	acugcgcaag cuacugccuu gc<u>u</u>ag	85	
30	<210> 10 <211> 79 <212> ARN <213> Homo sapiens		
	<400> 10		
	cccgggcuga gguaggaggu uguauaguug aggaggacac ccaaggagau cacuauacgg	60	
	ccuccuagcu uucccagg	79	
35	<210> 11 <211> 87 <212> ARN <213> Homo sapiens		
40	<400> 11		
	ucagagugag guaguaguu guauaguugu gggguaguga uuuuaccug uucaggagau	60	
	aacuauaca<u>a</u> ucuauugccu ucccuga	87	
45	<210> 12 <211> 89 <212> ARN <213> Homo sapiens		
50	<400> 12		

	cugugggggaug agguaguaga uuguauaguu guggggguagu gannuuaccc uguucaggag	60
	auaacuaaac aaucuaauugc cuucccuga	89
5	<210> 13 <211> 85 <212> ARN <213> Homo sapiens	
	<400> 13	
	cugugggggaug agguaguaga uuguauaguu uuaggggucuu accccaucuu ggagauaacu	60
10	auacagucua cugucuuucc cacgg	85
15	<210> 14 <211> 108 <212> ARN <213> Homo sapiens	
	<400> 14	
	uugccugauu ccaggcugag guaguaguuu guacaguuuug agggucuaug auaccacccg	60
20	guacaggaga uaacuguaca ggccacugcc uugccaggaa cagcgcgc	108
25	<210> 15 <211> 85 <212> ARN <213> Homo sapiens	
	<400> 15	
	cuggcugagg uaguaguuuug ugcuguuggu cggguuguga cauugcccgc uguggagaua	60
30	acugcgcaag cuacugccuu gcuag	85
35	<210> 16 <211> 85 <212> ARN <213> Homo sapiens	
	<400> 16	
	accuacucag aguacauacu ucuuuaugua cccauaugaa cauacaauugc uauggaaugu	60
40	aaagaaguau guauuuuugg uaggc	85
45	<210> 17 <211> 108 <212> ARN <213> Homo sapiens	
	<400> 17	
	cagcuaacaa cuuaguaaua ccuacucaga guacauacuu cuuuauguac ccuauugaac	60
	auacaauugcu auggaaugua aagaaguauug uauuuuuuggu aggcaaua	108
	<210> 18 <211> 85	

ES 2 537 880 T3

	<212> ARN <213> Homo sapiens		
	<400> 18		
5		gccugcuugg gaaacauacu ucuuuauaug ccacauugga ccugcuaagc uauggaaugu	60
		aaagaaguau guaucucagg ccggg	85
	<210> 19 <211> 71 <212> ARN <213> Homo sapiens		
10			
	<400> 19		
		ugggaaacau acuucuuuau augcccauau ggaccugcua agcuauggaa uguaaaagaag	60
15		uauguauauc a	71
	<210> 20 <211> 85 <212> ARN <213> Homo sapiens		
20			
	<400> 20		
		accuacucag aguacauacu ucuuuauugua ccacauugaa cauacaagc uauggaaugu	60
		aaagaaguau guauuuuugg uaggc	85
25			
	<210> 21 <211> 108 <212> ARN <213> Homo sapiens		
30			
	<400> 21		
		uggauguugg ccuaguucug uguggaagac uagugauuuu guuguuuuuu gauaacuaaa	60
		ucgacaacaa auctacagucu gccauauggc acaggccaug ccucuaca	108
35			
	<210> 22 <211> 110 <212> ARN <213> Homo sapiens		
40			
	<400> 22		
		uuggauguug gccuaguucu guguggaaga cuagugauuu uguuguuuuu agauaacuaa	60
		aucgacaaca aaucacaguc ugccauaugg cacaggccaug gccucuacag	110
45			
	<210> 23 <211> 110 <212> ARN <213> Homo sapiens		
50			
	<400> 23		

ES 2 537 880 T3

	cuggauacag aguggaccgg cuggccccauc cuggaagacu agugauuuug uuguugucuu	60
	acugcgcuca acaacaaauc ccagucuaacc uaauggugcc agccaucgca	110
5	<210> 24 <211> 110 <212> ARN <213> Homo sapiens <400> 24	
	agauuagagu ggcugugguc uagugcugug uggaagacua gugauuuugu uguucugaug	60
10	uacuaccgaca acaagucaca gccggccuca uagcgcagac ucccuucgac	110
15	<210> 25 <211> 89 <212> ARN <213> Homo sapiens <400> 25	
	cgggguuggu uguuauuuu gguuaucuag cuguauagagu gguguggagu cuucauaaag	60
20	cuagauaacc gaaaguaaa auaaccca	89
25	<210> 26 <211> 87 <212> ARN <213> Homo sapiens <400> 26	
	ggaagcgagu uguuauuuu gguuaucuag cuguauagagu guauuggucu ucauaaagcu	60
30	agauaaccga aaguaaaaac uccuua	87
35	<210> 27 <211> 90 <212> ARN <213> Homo sapiens <400> 27	
	ggaggcccgu uucucucuuu gguuaucuag cuguauagagu gccacagagc cgucauaaag	60
40	cuagauaacc gaaaguagaa augauucua	90
45	<210> 28 <211> 110 <212> ARN <213> Homo sapiens <400> 28	
	gaucugucug ucuucuguan auaccugua gauccgaauu uguguaagga auuuuguggu	60
50	cacaaaucg uaucuagggg aauauguagu ugacauaaac acuccgcucu	110
	<210> 29 <211> 110 <212> ARN <213> Homo sapiens	

ES 2 537 880 T3

	<400> 29		
		ccagagguug uaacguuguc uauauauacc cuguagaacc gaauuugugu gguauccgua	60
		uagucacaga uucgauucua ggggaauua uggucgaugc aaaaacuca	110
5			
	<210> 30		
	<211> 108		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
10			
	<400> 30		
		gcgcgaaugu guguuuaaaa aaaauaaac cuuggagua aguagcagca cauaauggu	60
		uguggauuuu gaaaaggugc aggccauuu gugcugccuc aaaaauac	108
15			
	<210> 31		
	<211> 83		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
20			
	<400> 31		
		ccuuggagua aaguagcagc acauaauggu uuguggauuu ugaaaaggug caggccauau	60
		ugugcugccu caaaaauaca agg	83
25			
	<210> 32		
	<211> 64		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
30			
	<400> 32		
		cuguagcagc acaucauggu uuacaugcua cagucaagau gcgaaucauu auuugcugcu	60
		cuag	64
35			
	<210> 33		
	<211> 98		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
	<400> 33		
		uugaggccuu aaaguacugu agcagcacau caugguuuac augcuacagu caagaugcga	60
40		aucuuuuuu gcugcucuag aaauuaagg aaauucau	98
45			
	<210> 34		
	<211> 89		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
	<400> 34		
		gucagcagug ccuagcagc acguaaaau uggcguaag auucuaaaa uaucuccagu	60
		auuaacugug cugcugaagu aagguugac	89
50			
	<210> 35		

ES 2 537 880 T3

	<211> 81 <212> ARN <213> Homo sapiens		
5	<400> 35		
	guuccacucu agcagcacgu aaauauuggc guagugaaau auauauuaaa caccaauuu	60	
	acugugcugc uuuaguguga c	81	
10	<210> 36 <211> 81 <212> ARN <213> Homo sapiens		
15	<400> 36		
	gcagugccuu agcagcacgu aaauauuggc guuaagauuc uaaaauuac uccaguauua	60	
	acugugcugc ugaaguaagg u	81	
20	<210> 37 <211> 84 <212> ARN <213> Homo sapiens		
	<400> 37		
	gucagaauaa ugucaaagug cuuacagugc agguagugau augugcaucu acugcaguga	60	
25	aggcacuugu agcauuauagg ugac	84	
30	<210> 38 <211> 71 <212> ARN <213> Homo sapiens		
	<400> 38		
	uguucuaagg ugcaucuagu gcagauagug aaguagauua gcaucuacug cccuaagugc	60	
35	uccuucuggc a	71	
40	<210> 39 <211> 81 <212> ARN <213> Homo sapiens		
	<400> 39		
	uuuuuguucu aaggugcauc uagugcagau agugaaguag auuagcaucu acugcccuaa	60	
	gugcuccuuc uggcauaaga a	81	
45	<210> 40 <211> 82 <212> ARN <213> Homo sapiens		
50	<400> 40		

	gcaguccucu guuaguuug cauaguugca cuacaagaag aauguaguug ugcaaaucua	60
	ugcaaaacug augguggccu gc	82
5	<210> 41 <211> 80 <212> ARN <213> Homo sapiens <400> 41	
	caguccucug uuaguuugc auaguugcac uacaagaaga auguaguugu gcaaaucua	60
10	gcaaaacuga ugguggccug	80
15	<210> 42 <211> 87 <212> ARN <213> Homo sapiens <400> 42	
	cacuguucua ugguuaguuu ugcagguuug cauccagcug ugugauauuc ugcugugcaa	60
20	auccaugcaa aacugacugu gguagug	87
25	<210> 43 <211> 96 <212> ARN <213> Homo sapiens <400> 43	
	acauugcuac uuacaauuag uuuugcaggu uugcauuuca gcguauauau guauaugugg	60
30	cugugcaaa uccaugcaaaa cugauuguga uaaugu	96
35	<210> 44 <211> 80 <212> ARN <213> Homo sapiens <400> 44	
	uucuaugguu aguuuugcag guuugcaucc agcuguguga uauucugcug ugcaaaucua	60
40	ugcaaaacug acugugguag	80
45	<210> 45 <211> 81 <212> ARN <213> Homo sapiens <400> 45	
	uuacaauuag uuuugcaggu uugcauuuca gcguauauau guauaugugg cugugcaaa	60
50	ccaugcaaaa cugauuguga u	81
	<210> 46 <211> 71 <212> ARN <213> Homo sapiens	

	<400> 46		
		guagcacuaa agugcuuaua gugcagguag uguuuaguua ucuacugcau uaugagcacu	60
5		uaaaguacug c	71
	<210> 47 <211> 72 <212> ARN <213> Homo sapiens		
10	<400> 47		
		ugucggguag cuuaucaaac ugauuguugac uguugaauca cauggcaaca ccagucgaug	60
		ggcugucuga ca	72
15	<210> 48 <211> 81 <212> ARN <213> Homo sapiens		
20	<400> 48		
		accuugucgg guagcuuauc agacugaugu ugacuguuga aucucauggc aacaccaguc	60
		gaugggcugu cugacauuuu g	81
25	<210> 49 <211> 85 <212> ARN <213> Homo sapiens		
30	<400> 49		
		ggcugagccg caguaguucu ucaguggcaa gcuuuauugc cugacccagc uaaagcugcc	60
		aguugaagaa cuguugcccu cugcc	85
35	<210> 50 <211> 73 <212> ARN <213> Homo sapiens		
40	<400> 50		
		ggccggcugg gguuccuggg gaugggauuu gcuuccuguc acaaaucaca uugccagggg	60
		uuuccaaccg acc	73
45	<210> 51 <211> 97 <212> ARN <213> Homo sapiens		
50	<400> 51		
		cucaggugcu cuggcugcuu gguuccugg caugcugauu ugugacuuaa gauuzaaac	60
		acauugccag ggauuaccac gcaaccacga ccuuggc	97
	<210> 52		

ES 2 537 880 T3

	<211> 81 <212> ARN <213> Homo sapiens		
5	<400> 52		
	ccacggccgg cuggggguucc ugggggauggg auuugcuucc ugucacaaau cacauugcca	60	
	gggauuuucca accgaccucg a	81	
10	<210> 53 <211> 68 <212> ARN <213> Homo sapiens		
15	<400> 53		
	cuccggugcc uacugagcug auaucaguuc ucauuuuaca cacuggcuca guucagcagg	60	
	aacaggag	68	
20	<210> 54 <211> 73 <212> ARN <213> Homo sapiens		
25	<400> 54		
	cucugccucc cgugccuacu gagcugaaac acaguugguu uguguacacu ggcucaguuc	60	
	agcaggaaca ggg	73	
30	<210> 55 <211> 81 <212> ARN <213> Homo sapiens		
	<400> 55		
	cccugggcuc ugccucccg uccuacugag cugaaacaca guugguuugu guacacuggc	60	
	ucaguucagc aggaacaggg g	81	
35	<210> 56 <211> 71 <212> ARN <213> Homo sapiens		
40	<400> 56		
	cccuccggug ccuacugagc ugauaucagu ucucauuuuu cacacuggcu caguucagca	60	
	ggaacagcau c	71	
45	<210> 57 <211> 84 <212> ARN <213> Homo sapiens		
50	<400> 57		

	ggccaguguu gagagggcga gacuugggca auugcuggac gcugcccugg gcauugcacu	60
	ugucucgguc ugacagugcc ggcc	84
5	<210> 58 <211> 86 <212> ARN <213> Homo sapiens <400> 58	
	aggccguggc cucguucaag uaauccagga uaggcugugc aggucccaau ggccuaucuu	60
10	gguaacuugc acggggacgc gggccu	86
15	<210> 59 <211> 77 <212> ARN <213> Homo sapiens <400> 59	
	guggccucgu ucaaguaauc caggauaggc ugugcagguc ccaaugggcc uauucuuggu	60
20	uacuugcacg gggacgc	77
25	<210> 60 <211> 84 <212> ARN <213> Homo sapiens <400> 60	
	ggcugugggcu ggauucaagu aauccaggau aggcuguuuc caucugugag gccuauucu	60
30	gauuacuugu uucuggaggc agcu	84
35	<210> 61 <211> 77 <212> ARN <213> Homo sapiens <400> 61	
	ccgggaccca guucaaguaa uucaggauag guugugugcu guccagccug uucuccauua	60
40	cuuggcucgg ggaccgg	77
45	<210> 62 <211> 78 <212> ARN <213> Homo sapiens <400> 62	
	cugaggagca gggcuuagcu gcuugugagc aggguccaca ccaagucgug uucacagugg	60
	cuaaguuccg cccccag	78
	<210> 63 <211> 73	

ES 2 537 880 T3

	<212> ARN <213> Homo sapiens		
5	<400> 63		
	aggugcagag cuuagcugau uggugaacag ugauugguuu ccgcuuuguu cacaguggcu	60	
	aaguucugca ccu	73	
10	<210> 64 <211> 97 <212> ARN <213> Homo sapiens		
	<400> 64		
	accucucuaa caaggugcag agcuuagcug auuggugaac agugauuggu ucccgcuuug	60	
15	uucacagugg cuaaguucug caccugaaga gaaggug	97	
20	<210> 65 <211> 80 <212> ARN <213> Homo sapiens		
	<400> 65		
	ccugaggagc agggcuuagc ugcuuugag caggguccac accaagucgu guucacagug	60	
25	gcuaaguucc gccccccagg	80	
30	<210> 66 <211> 86 <212> ARN <213> Homo sapiens		
	<400> 66		
	gguccuugcc cucaaggagc ucacagucua uugaguuacc uuucugacuu ucccacuaga	60	
	uuugagagcuc cuggagggca ggcacu	86	
35	<210> 67 <211> 108 <212> ARN <213> Homo sapiens		
40	<400> 67		
	ccuucuguga ccccuuagag gaugacugau uuuuuuggu guucagaguc aauauuuuu	60	
	ucuagcacca ucugaaaucg guuauaauga uuggggaaga gcaccaug	108	
45	<210> 68 <211> 64 <212> ARN <213> Homo sapiens		
50	<400> 68		
	augacugauu uuuuuuggug uucagaguca auauuuuuu cuagcaccau cugaaaucgg	60	
	uuau	64	

ES 2 537 880 T3

	<210> 69		
	<211> 81		
	<212> ARN		
5	<213> Homo sapiens		
	<400> 69		
	cuucaggaag cugguucau auggugguuu agauuuuuuu agugauuguc uagcaccuu		60
	ugaaucagu guucuuuggg g		81
10	<210> 70		
	<211> 81		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
15	<400> 70		
	cuucuggaag cugguuucac auggugguuu agauuuuuucc aucuuuguau cuagcaccuu		60
	uugaaaucag uguuuuagga g		81
20	<210> 71		
	<211> 110		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
25	<400> 71		
	accacuggcc caucucuuc acagggcugac cgauuuucucc ugguguucag agucuguuuu		60
	ugucuagcac cauuugaaau cgguuuugau guagggggaa aagcagcagc		110
30	<210> 72		
	<211> 71		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
35	<400> 72		
	ggcaguguaa acauccucga cuggaagcug ugaagccaca gaugggcuuu cagucggaug		60
	uuugcagcug c		71
40	<210> 73		
	<211> 60		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
45	<400> 73		
	auguaacau ccuacacuca gcuguaauac auggauuggc uggaggugg auguuuacgu	60	
50	<210> 74		
	<211> 88		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
	<400> 74		

	accaaguuuc aguucaugua aacauccuac acucagcugu aaucacugga uggcuggga	60
	gguggauguu uacuucagcu gacuugga	88
5	<210> 75 <211> 72 <212> ARN <213> Homo sapiens <400> 75	
	agauacugua aacauccuac acucucagcu guggaaagua agaaagcugg gagaaggcug	60
10	uuuacucuuu cu	72
15	<210> 76 <211> 70 <212> ARN <213> Homo sapiens <400> 76	
	guuguuguaa acauccccga cuggaagcug uaagacacag cuaagcuuuc agucagaugu	60
20	uugcugcuac	70
25	<210> 77 <211> 64 <212> ARN <213> Homo sapiens <400> 77	
	cuguaaacau ccuugacugg aagcuguaag guguucagag gagcuuucag ucggauguuu	60
	acag	64
30	<210> 78 <211> 71 <212> ARN <213> Homo sapiens	
35	<400> 78	
	ggagaggagg caagaucug gcauagcugu ugaacuggga accugcuauug ccaacauuu	60
	gccaucuuuc c	71
40	<210> 79 <211> 70 <212> ARN <213> Homo sapiens	
45	<400> 79	
	ggagauuuug cacauuacua aguugcaugu ugucacggcc ucaaugcaau uuagugugug	60
	ugauuuuuuc	70
50	<210> 80 <211> 110 <212> ARN <213> Homo sapiens	

	<400> 80		
		ggggggccgag agagggcgggc ggccccgcgg ugcauugcug uugcauugca cgugugugag	60
		gccccggugcag ugccucggca gugcagcccg gagccggccc cuggcaccac	110
5	<210> 81 <211> 88 <212> ARN <213> Homo sapiens		
10	<400> 81		
		accaaguuuc aguucaugua aacauccuac acucagcugu aaucacugga uuggcuggga	60
		gguggauguu uacuucagcu gacuugga	88
15	<210> 82 <211> 69 <212> ARN <213> Homo sapiens		
20	<400> 82		
		cuguggugca uuguaguugc auugcauguu cuggugguac ccaugcaaug uuuccacagu	60
		gcaucacag	69
25	<210> 83 <211> 110 <212> ARN <213> Homo sapiens		
30	<400> 83		
		ggccagcugu gaguguuucu uuggcagugu cuuagcuggu uguugugagc aaaguaagg	60
		aagcaaucag caaguauacu gcccuagaag ugcugcacgu uguggggccc	110
35	<210> 84 <211> 84 <212> ARN <213> Homo sapiens		
	<400> 84		
		gugcucgguu uguaggcagu gucauuagcu gauuguacug uggugguuac aaucacuaac	60
40		uccacugcca ucaaaacaag gcac	84
45	<210> 85 <211> 77 <212> ARN <213> Homo sapiens		
	<400> 85		
		agucuaguua cuaggcagug uaguuagcug auugcuaaua guaccaauca cuaaccacac	60
		ggccagguaa aaagauu	77

ES 2 537 880 T3

	<210> 86		
	<211> 82		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
5	<400> 86		
	ucagaauaaau gucaaagugc uuacagugca gguagugaua ugugcaucua cugcagugaa	60	
	ggcacuugua gcauuauggu ga	82	
10	<210> 87		
	<211> 78		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
15	<400> 87		
	cuuucuaacac agguugggau cggugcaau gcuguguuuc uguaugguau ugcacuuguc	60	
	ccggccuguu gaguuugg	78	
20	<210> 88		
	<211> 75		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
25	<400> 88		
	ucaucccugg guggggauuu guugcauuac uuguguucua uauaaaguau ugcacuuguc	60	
	ccggccugug gaaga	75	
30	<210> 89		
	<211> 80		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
	<400> 89		
	cugggggcuc caaagugcug uucgugcagg uagugugauu acccaaccua cugcugagcu	60	
35	agcacuuccc gagccccgg	80	
40	<210> 90		
	<211> 81		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
	<400> 90		
	aacacagugg gcacucaaua aaugucuguu gaaugaaaau gcguuacauu caacggguau	60	
45	uuauugagca cccacucugu g	81	

ES 2 537 880 T3

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

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

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

ES 2 537 880 T3

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

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

ES 2 537 880 T3

	<213> Homo sapiens		
	<400> 119		
	aucaagauua gaggcucugc ucuccguguu cacagcggac cuugauuuua ugucauacaa	60	
5	uuuaggcacg cggugaaugc caagagcggga gccuacggcu gcacuugaag	110	
	<210> 120		
	<211> 87		
10	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
	<400> 120		
	ugagggcccc ucugcguguu cacagcggac cuugauuuua ugucuuuaca auuaggcac	60	
15	gcgugaaug ccaagagagg cgccucc	87	
	<210> 121		
	<211> 68		
	<212> ARN		
20	<213> Homo sapiens		
	<400> 121		
	cucugcgugu ucacagcggga ccuugauuuu augucuauac auuaggca cgcgugaa	60	
	gccaagag	68	
25	<210> 122		
	<211> 67		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
30	<400> 122		
	cucuccgugu ucacagcggga ccuugauuuu augucuuaca auuaggcac gcgugaaug	60	
	ccaagag	67	
35	<210> 123		
	<211> 86		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
40	<400> 123		
	ugccagucuc uaggucccug agaccuuua accugugagg acauccaggg ucacagguga	60	
	gguucuuagg agccuggcgu cuggcc	86	
45	<210> 124		
	<211> 65		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
	<400> 124		
	ggucccugag accuuuaac cugugaggac auccaggguc acaggugagg uucuuaggag	60	
50	ccugg	65	

ES 2 537 880 T3

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

ES 2 537 880 T3

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

ES 2 537 880 T3

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

ES 2 537 880 T3

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

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

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

ES 2 537 880 T3

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

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

ES 2 537 880 T3

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

ES 2 537 880 T3

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

ES 2 537 880 T3

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

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

ES 2 537 880 T3

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

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

ES 2 537 880 T3

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

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

ES 2 537 880 T3

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

ES 2 537 880 T3

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

ES 2 537 880 T3

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

ES 2 537 880 T3

uagcagcaca gaaauauugg cacaggaag cgagucugcc aauauuggcu gugcugcu 58

<210> 233
 <211> 110
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens

5

<400> 233

cuagagcuug aauuggaacu gcugagugaa uuagguagu ucauguuguu gggccugggu 60

10

uucugaacac aacaacauua aaccacccga uucacggcag uuacugcucc 110

<210> 234
 <211> 70
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens

15

<400> 234

gugaauuagg uaguuucaug uuguugggcc ugguuuucug aacacaacaa cauuaaacca 60

20

cccgauucac 70

<210> 235
 <211> 110
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens

25

<400> 235

ugcucgcuca gcugaucugu ggcuuaggua guuucauguu guugggauug aguuuugaac 60

ucggcaacaa gaacugccu gaguuacauc agucgguuuu cgucgagggc 110

30

<210> 236
 <211> 70
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens

35

<400> 236

gugaauuagg uaguuucaug uuguugggcc ugguuuucug aacacaacaa cauuaaacca 60

cccgauucac 70

40

<210> 237
 <211> 84
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens

45

<400> 237

acuggucgggu gauuuaggua guuuccuguu guugggaucc accuuucucu cgacagcacg 60

acacugccuu cauuaucu guug 84

50

<210> 238
 <211> 75
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens

ES 2 537 880 T3

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

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

ES 2 537 880 T3

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

ES 2 537 880 T3

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

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

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

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

15 <400> 257

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

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

25 <400> 258

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

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

35 <400> 259

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

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

45 <400> 260

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

<210> 261
 <211> 110

ES 2 537 880 T3

	<212> ARN <213> Homo sapiens		
	<400> 261		
5		aucauuçaga aaugguauac aggaaaauga ccuaugaaau çacagacaau auagcugagu	60
		uugucuguca uuucuuuagg ccaauauucu guaugacugu çcuacucaa	110
	<210> 262 <211> 110 <212> ARN <213> Homo sapiens		
10			
	<400> 262		
		gauggcugug aguuggcuua aucucagcug çcaacuguga gauguucaua caauccuca	60
15		çaguggucuc ugggauuag çaaaacagag caauuuccua çccucacga	110
	<210> 263 <211> 110 <212> ARN <213> Homo sapiens		
20			
	<400> 263		
		aguauaauua uuacauaguu uuugaugucg çagauacugc aucaggaacu gauuggauaa	60
25		gaaucaguca ccaucaguuc çaaugçauu çccuucagca ucuaacaag	110
	<210> 264 <211> 110 <212> ARN <213> Homo sapiens		
30			
	<400> 264		
		gugauaaugu agçgagauuu ucuguuguc uugaucuaac çaugugguug çgagguauga	60
35		guaaaacaug guuccgucaa çcaccaugga açgucacgca çcuucuaca	110
	<210> 265 <211> 110 <212> ARN <213> Homo sapiens		
40			
	<400> 265		
		gaccagucgc ugçggggcuu uccuuuguc uugaucuaac çauguggugg aacgauggaa	60
45		açggaacaug guucugucuaa çcaccgçgga aagcaccgug çucuccugca	110
	<210> 266 <211> 110 <212> ARN <213> Homo sapiens		
50			
	<400> 266		

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

ES 2 537 880 T3

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

ES 2 537 880 T3

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

ES 2 537 880 T3

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

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

ES 2 537 880 T3

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

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

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

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

ES 2 537 880 T3

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

ES 2 537 880 T3

<212> ARN
 <213> Homo sapiens

 5 <400> 329
 uaaggugcau cuagugcaga ua 22

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

 15 <400> 330
 ugugcaaauc uaugcaaaac uga 23

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

 25 <400> 331
 ugugcaaauc caugcaaaac uga 23

 30 <210> 332
 <211> 22
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens

 35 <400> 332
 uaaagugcuu auagugcagg ua 22

 40 <210> 333
 <211> 22
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens
 <400> 333
 uagcuuauc gacugaugu ga 22

 45 <210> 334
 <211> 22
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens

 50 <400> 334
 aagcugccag uugaagaacu gu 22

 55 <210> 335
 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens

 60 <400> 335
 aucacauugc cagggauuuc c 21

 65 <210> 336
 <211> 23
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens

 <400> 336
 aucacauugc cagggauuac cac 23

 <210> 337
 <211> 22
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens

ES 2 537 880 T3

	<400> 337 uggcucaguu cagcaggaac ag	22
5	<210> 338 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
10	<400> 338 cauugcacuu gucucggucu ga	22
15	<210> 339 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
20	<400> 339 uucaaguaau ccaggauagg cu	22
25	<210> 340 <211> 21 <212> ARN <213> Homo sapiens	
30	<400> 340 uucaaguaau ucaggauagg u	21
35	<210> 341 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
40	<400> 341 uucacagugg cuaaguuccg cc	22
45	<210> 342 <211> 20 <212> ARN <213> Homo sapiens	
50	<400> 342 uucacagugg cuaaguucug	20
55	<210> 343 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
60	<400> 343 aaggagcuca cagucuauug ag	22
65	<210> 344 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
70	<400> 344 cuagaccrau cugaaucgg uu	22
75	<210> 345 <211> 20 <212> ARN <213> Homo sapiens	
80	<400> 345 uagaccarau ugaaucagu	20

ES 2 537 880 T3

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

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

ES 2 537 880 T3

<400> 362
 uuuggcacua gcacauuuuu gc 22

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

10 <400> 363
 ugagguagua aguuguauug uu 22

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

20 <400> 364
 aaccguaga uccgaucuug ug 22

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

30 <400> 365
 caccguaga accgaccuug cg 22

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

40 <400> 366
 uacaguacug ugauaacuga ag 22

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

50 <400> 367
 uacaguacug ugauaacuga ag 22

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

60 <400> 368
 agcagcauug uacagggcua uga 23

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

<400> 369
 ucaaaugcuc agacuccugu 20

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

<400> 370

aaaagugcuu acagugcagg uagc 24
 <210> 371
 <211> 21
 5 <212> ARN
 <213> Homo sapiens
 <400> 371
 10 uaaagugcug acagugcaga u 21
 <210> 372
 <211> 23
 <212> ARN
 15 <213> Homo sapiens
 <400> 372
 agcagcauug uacagggcua uca 23
 <210> 373
 20 <211> 23
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens
 <400> 373
 25 uggaguguga caaugguguu ugu 23
 <210> 374
 <211> 22
 <212> ARN
 30 <213> Homo sapiens
 <400> 374
 uuaaggcacg cggugaaugc ca 22
 35 <210> 375
 <211> 23
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens
 40 <400> 375
 ucccugagac ccuuuaaccu gug 23
 <210> 376
 <211> 22
 <212> ARN
 45 <213> Homo sapiens
 <400> 376
 50 ucccugagac ccuaacuugu ga 22
 <210> 377
 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens
 55 <400> 377
 cauuaauacu uuugguacgc g 21
 <210> 378
 60 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens
 <400> 378
 65 ucguaccgug aguaauaag c 21

ES 2 537 880 T3

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

<212> ARN
 <213> Homo sapiens

 <400> 387
 5 uugguccccu ucaaccagcu a 21

 <210> 388
 <211> 21
 <212> ARN
 10 <213> Homo sapiens

 <400> 388
 ugugacuggu ugaccagagg g 21

 <210> 389
 <211> 23
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens

 <400> 389
 20 uauggcuuuu uauuccuaug uga 23

 <210> 390
 <211> 22
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens

 <400> 390
 30 uauggcuuuu cauuccuaug ug 22

 <210> 391
 <211> 23
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens
 35 <400> 391
 acuccauuug uuuugaugau gga 23

 <210> 392
 <211> 22
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens

 <400> 392
 45 uauugcuuaa gaauacgcu ag 22

 <210> 393
 <211> 17
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens
 50 <400> 393
 agcugguguu gugaauc 17

 <210> 394
 <211> 18
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens

 <400> 394
 60 ucuacagugc acgugucu 18

 <210> 395
 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens
 65

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

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

	<212> ARN <213> Homo sapiens	
5	<400> 412 aauc <u>au</u> acac gguugaccua uu	22
10	<210> 413 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
15	<400> 413 uu <u>aa</u> ugcuaa ucgugauagg gg	22
20	<210> 414 <211> 23 <212> ARN <213> Homo sapiens	
25	<400> 414 a <u>aca</u> u <u>ca</u> ac gcugucggug agu 23	
30	<210> 415 <211> 24 <212> ARN <213> Homo sapiens	
35	<400> 415 a <u>aca</u> u <u>ca</u> uu gcugucggug gguu 24	
40	<210> 416 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
45	<400> 416 a <u>aca</u> u <u>ca</u> ac cugucgguga gu	22
50	<210> 417 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
55	<400> 417 uu <u>gg</u> ca <u>au</u> g guaga <u>acu</u> ca	22
60	<210> 418 <211> 21 <212> ARN <213> Homo sapiens	
65	<400> 418 u <u>gg</u> u <u>cu</u> aga cu <u>gg</u> ca <u>acu</u> a	21
70	<210> 419 <211> 23 <212> ARN <213> Homo sapiens	
75	<400> 419 u <u>au</u> gg <u>ca</u> cug guaga <u>uu</u> ca cug	23
80	<210> 420 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	

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

ES 2 537 880 T3

	<210> 429 <211> 21 <212> ARN <213> Homo sapiens	
5	<400> 429 aacuggccua caaaguccca g	21
10	<210> 430 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
15	<400> 430 uguaacagca acuccaugug ga	22
20	<210> 431 <211> 21 <212> ARN <213> Homo sapiens	
25	<400> 431 uagcagcaca gaaauuugg c	21
30	<210> 432 <211> 21 <212> ARN <213> Homo sapiens	
35	<400> 432 uagguaguuu cauguuguug g	21
40	<210> 433 <211> 21 <212> ARN <213> Homo sapiens	
45	<400> 433 uagguaguuu ccuguuguug g	21
50	<210> 434 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
55	<400> 434 uucaccaccu ucuccacca gc	22
60	<210> 435 <211> 19 <212> ARN <213> Homo sapiens	
65	<400> 435 gguccagagg ggagauagg	19
	<210> 436 <211> 23 <212> ARN <213> Homo sapiens	
	<400> 436 cccaguguuc agacuaccug uuc	23
	<210> 437	

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

5 <400> 437
 uacaguaguc ugcacauugg uu 22

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

<400> 438
 15 cccaguguuu agacuaucug uuc 23

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

20 <400> 439
 uaacacuguc ugguaacgau gu 22

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

25 <400> 440
 30 cucuaauacu gccugguaau gaug 24

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

35 <400> 441
 aaucugccg gguaaugaug ga 22

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

45 <400> 442
 agagguauag ggcaugggaa ga 22

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

50 <400> 443
 gugaaauguu uaggaccacu ag 22

55 <210> 444
 <211> 22
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens

60 <400> 444
 uuccuuugu cauccaugc cu 22

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

65

ES 2 537 880 T3

	<213> Homo sapiens	
	<400> 445	
5	uccuuc <u>auuc caccg</u> gaguc ug	22
	<210> 446	
	<211> 22	
	<212> ARN	
10	<213> Homo sapiens	
	<400> 446	
	ugg <u>aauguaa gga</u> agugugu gg	22
	<210> 447	
15	<211> 22	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 447	
20	auaagacgag caaaaagcuu gu	22
	<210> 448	
	<211> 21	
	<212> ARN	
25	<213> Homo sapiens	
	<400> 448	
	cugugcgugu gacagcg <u>gcu g</u>	21
30	<210> 449	
	<211> 22	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
35	<400> 449	
	u <u>cccuu</u> ugu ca <u>ccuuc</u> gc cu	22
	<210> 450	
	<211> 21	
40	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 450	
45	uaacagucuc cagucacg <u>gc c</u>	21
	<210> 451	
	<211> 22	
	<212> ARN	
50	<213> Homo sapiens	
	<400> 451	
	acc <u>aucg</u> acc guugauugua cc	22
	<210> 452	
55	<211> 21	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 452	
60	acagcaggca cagacaggca g	21
	<210> 453	
	<211> 21	
	<212> ARN	
65	<213> Homo sapiens	

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

ES 2 537 880 T3

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

ES 2 537 880 T3

<212> ARN
 <213> Homo sapiens

 <400> 470
 5 uaagugcuuc cauguuucag ugg 23

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

 <400> 471
 uaagugcuuc cauguuugag ugu 23

 15 <210> 472
 <211> 23
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens

 20 <400> 472
 aaaagcuggg uugagagggc gaa 23

 <210> 473
 <211> 21
 25 <212> ARN
 <213> Homo sapiens

 <400> 473
 30 uaagccaggg auugugggu c 21

 <210> 474
 <211> 22
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens
 35 <400> 474
 gcacauuaca cggucgaccu cu 22

 <210> 475
 <211> 23
 40 <212> ARN
 <213> Homo sapiens

 <400> 475
 45 cgcauccccu agggcauugg ugu 23

 <210> 476
 <211> 22
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens
 50 <400> 476
 ccacugcccc aggugcugcu gg 22

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

 <400> 477
 60 ccuaguaggu guccaguaag u 21

 <210> 478
 <211> 20
 <212> ARN
 65 <213> Homo sapiens

ES 2 537 880 T3

<400> 478
 ccucugggcc cuuccuccag 20

5 <210> 479
 <211> 22
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens

10 <400> 479
 cuggccucu cugcccuucc gu 22

15 <210> 480
 <211> 23
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens

20 <400> 480
 gcaaagcaca cggccugcag aga 23

25 <210> 481
 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens

30 <400> 481
 gcccugggc cuaucCuaga a 21

35 <210> 482
 <211> 23
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens

40 <400> 482
 ucaagagcaa uaacgaaaaa ugu 23

45 <210> 483
 <211> 23
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens

50 <400> 483
 uccagcuccu auaugaugcc uuu 23

55 <210> 484
 <211> 23
 <212> ARN

60 <213> Homo sapiens

65 <400> 484
 uccagcauca gugauuuugu uga 23

70 <210> 485
 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens

75 <400> 485
 uccuguccu ccaggagcuc a 21

80 <210> 486
 <211> 23
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens

85 <400> 486

uccgucucag uuacuuuaua gcc 23

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

10 <400> 487
ucucacacag aaaucgcacc cguc 24

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

20 <400> 488
ugcugacucc uaguccaggg c 21

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

30 <400> 489
ugucugcccg caugccugcc ucu 23

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

40 <400> 490
aaugcacuu uagcaauggu ga 22

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

50 <400> 491
acauagagga aaauccacgu uu 22

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

60 <400> 492
aauaaucacu gguugaucuu u 21

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

70 <400> 493
gccugcuggg guggaaccug g 21

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

80 <400> 494
gugccgccau cuuuugagug u 21

ES 2 537 880 T3

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

REIVINDICACIONES

1. Un método para diagnosticar si un sujeto tiene un cáncer sólido seleccionado del cáncer de próstata y cáncer de estómago, que comprende:

5 medir el nivel de al menos un primer producto génico de miR-218-2 en una muestra tisular de próstata de ensayo o en una muestra tisular de estómago de ensayo del sujeto, en donde una alteración del nivel del primer producto génico de miR-218-2 en la muestra de ensayo, en relación con el nivel del primer producto génico de miR-218-2 en una muestra de control, es indicativa de que el sujeto
10 tiene un cáncer sólido seleccionado del grupo que consiste en cáncer de próstata y cáncer de estómago.

2. El método de la reivindicación 1, en el que una reducción en el nivel del primer producto génico de miR-218-2 se usa para diagnosticar cáncer de próstata.

15 3. El método de las reivindicaciones 1 o 2, en el que el primer producto génico de miR y al menos un producto génico de miR adicional se usan para diagnosticar cáncer de próstata, seleccionándose el al menos un producto génico de miR adicional del grupo que consiste en:

20 let-7d, miR-128a prec, miR-195, miR-203, let-7a-2 prec, miR-34a, miR-20a, 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-184prec, 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.

25 4. El método de la reivindicación 1, en el que una reducción en el nivel del primer producto génico de miR-218-2 se usa para diagnosticar cáncer de estómago.

30 5. El método de las reivindicaciones 1 o 4, en el que el primer producto génico de miR y al menos un producto génico de miR adicional se usan para diagnosticar cáncer de estómago, seleccionándose el al menos un producto génico de miR adicional del grupo que consiste en:

35 miR-223, miR-21, 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.

6. Un método para diagnosticar si un sujeto tiene un cáncer sólido de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la medición del nivel del al menos un producto génico de miR-218-2 comprende:

(1) transcribir de forma inversa:

40 al menos ARN de miR-218-2 de una muestra de ensayo obtenida del sujeto para proporcionar al menos un oligodesoxinucleótido diana de miR-218-2; y

(2) hibridar:

45 el al menos un oligodesoxinucleótido diana de ARN de miR-218-2 con una microserie que comprende oligonucleótidos sonda específicos de miARN que incluyen al menos un oligonucleótido sonda específico de ARN de miR-218-2 para proporcionar un perfil de hibridación para la muestra de ensayo; y en donde la determinación de si hay una alteración en el nivel del primer producto génico de miR-218-2 en la muestra de
50 ensayo, en relación con el nivel del primer producto génico de miR-218-2 en una muestra de control comprende:

(3) comparar:

55 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 la señal de miR-218-2 es indicativa de que el sujeto tiene un cáncer sólido.

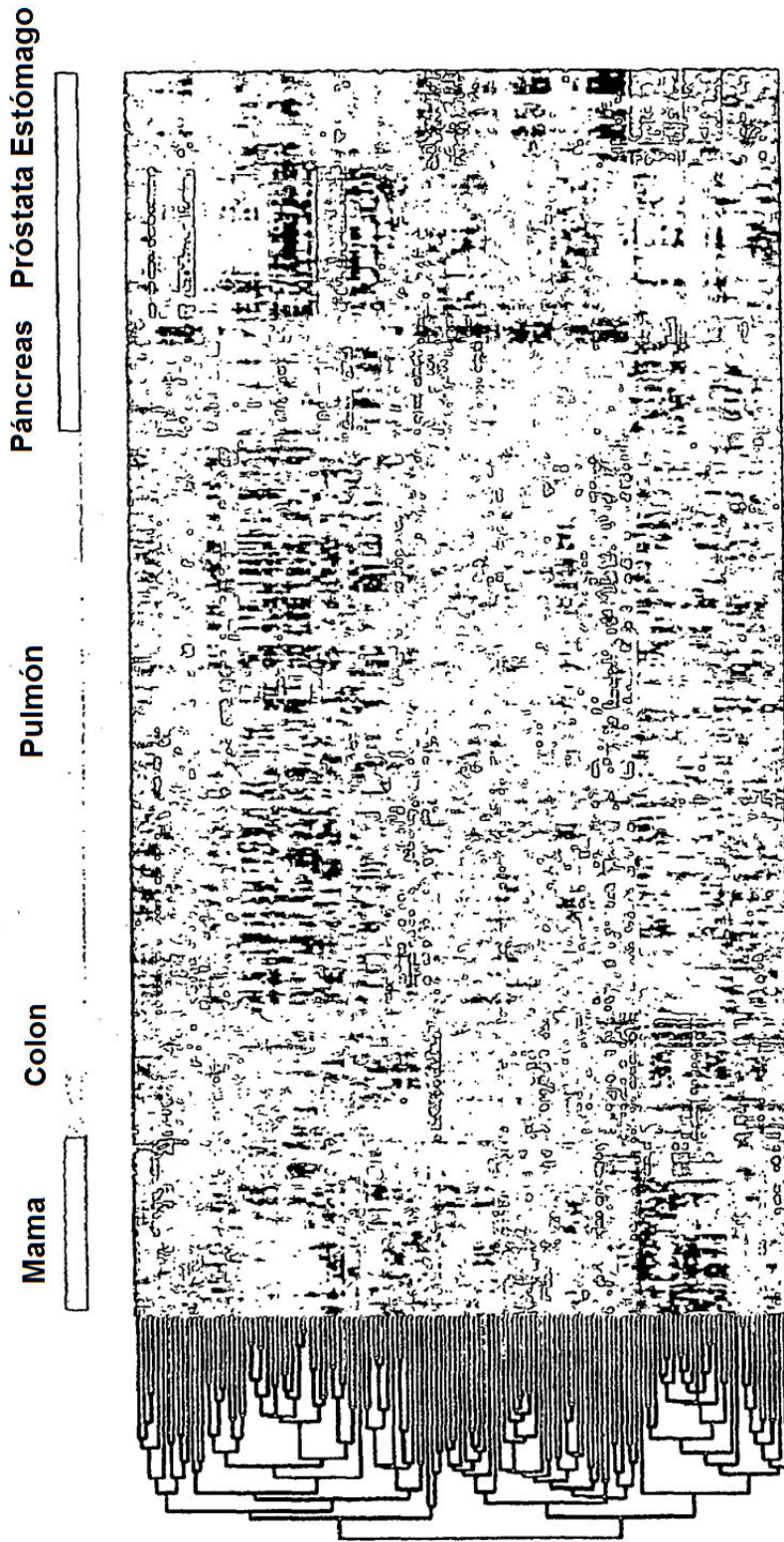


FIG. 1

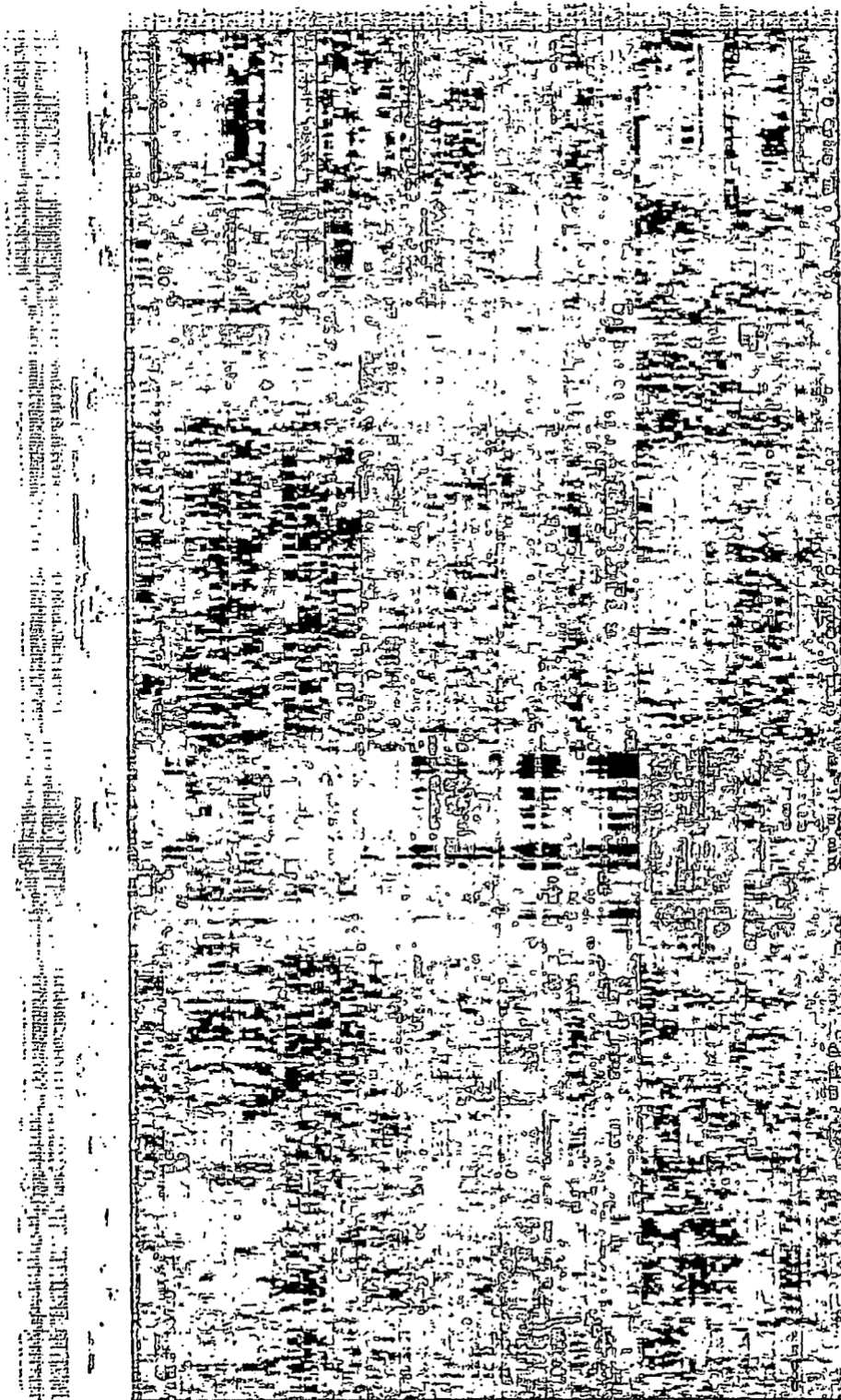


FIG. 2

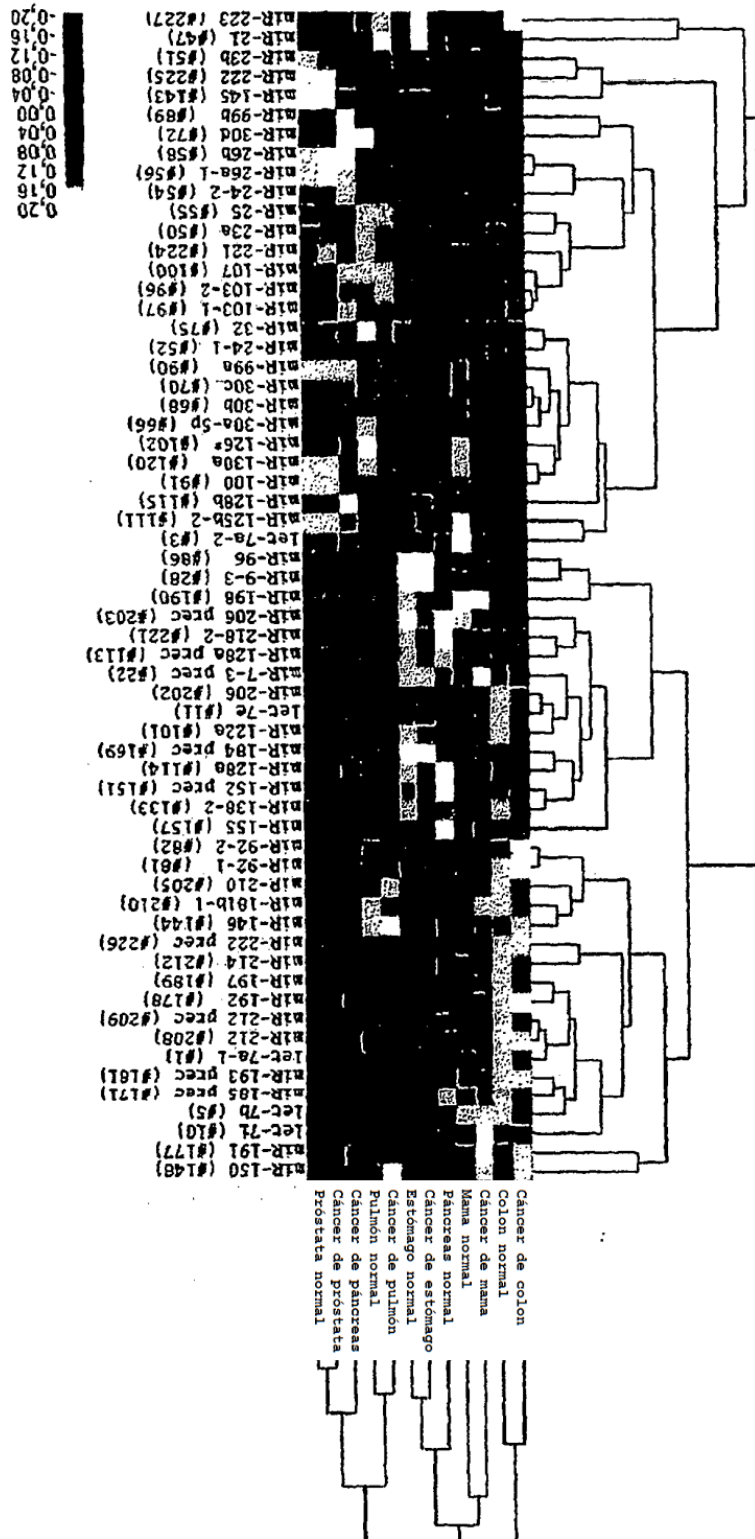


FIG. 3

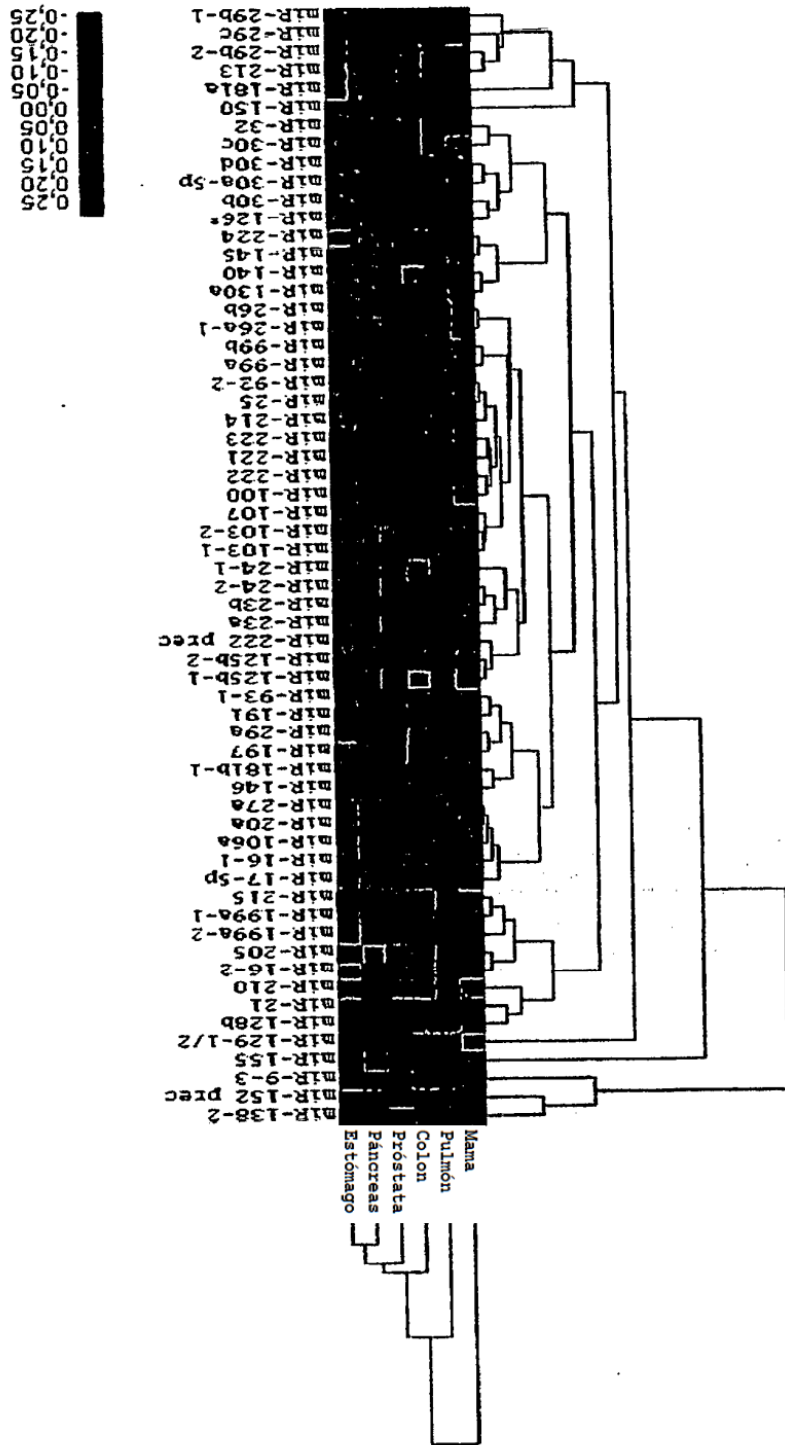


FIG. 4

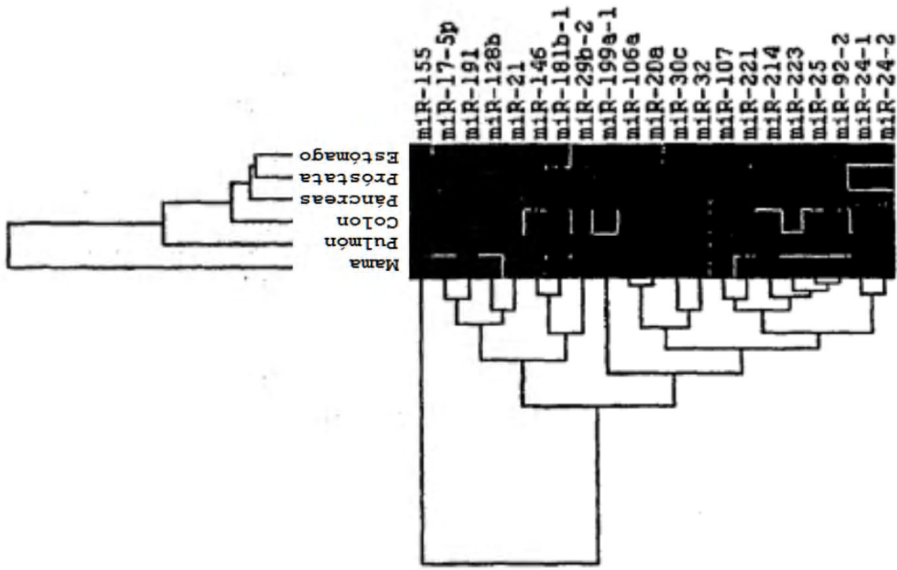


FIG. 5

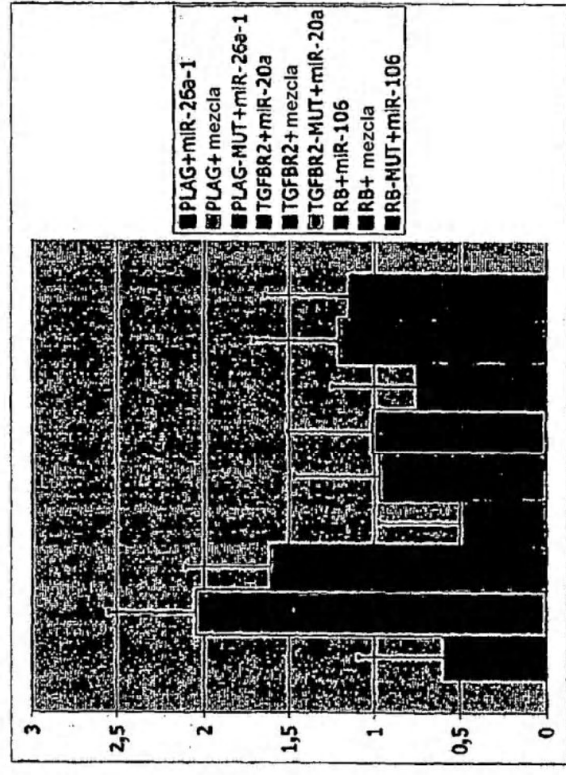
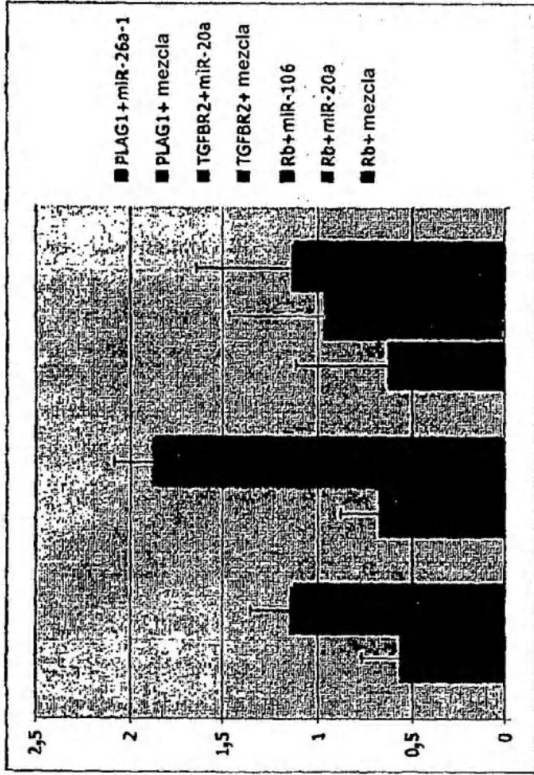


FIG. 6A

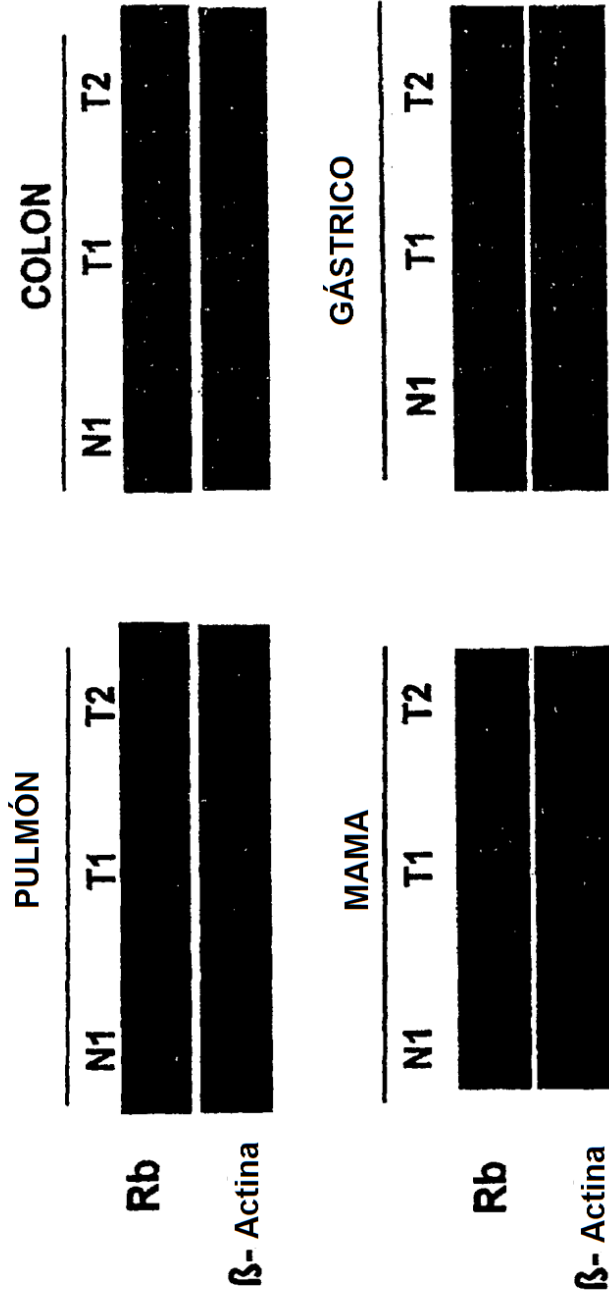


FIG. 6B

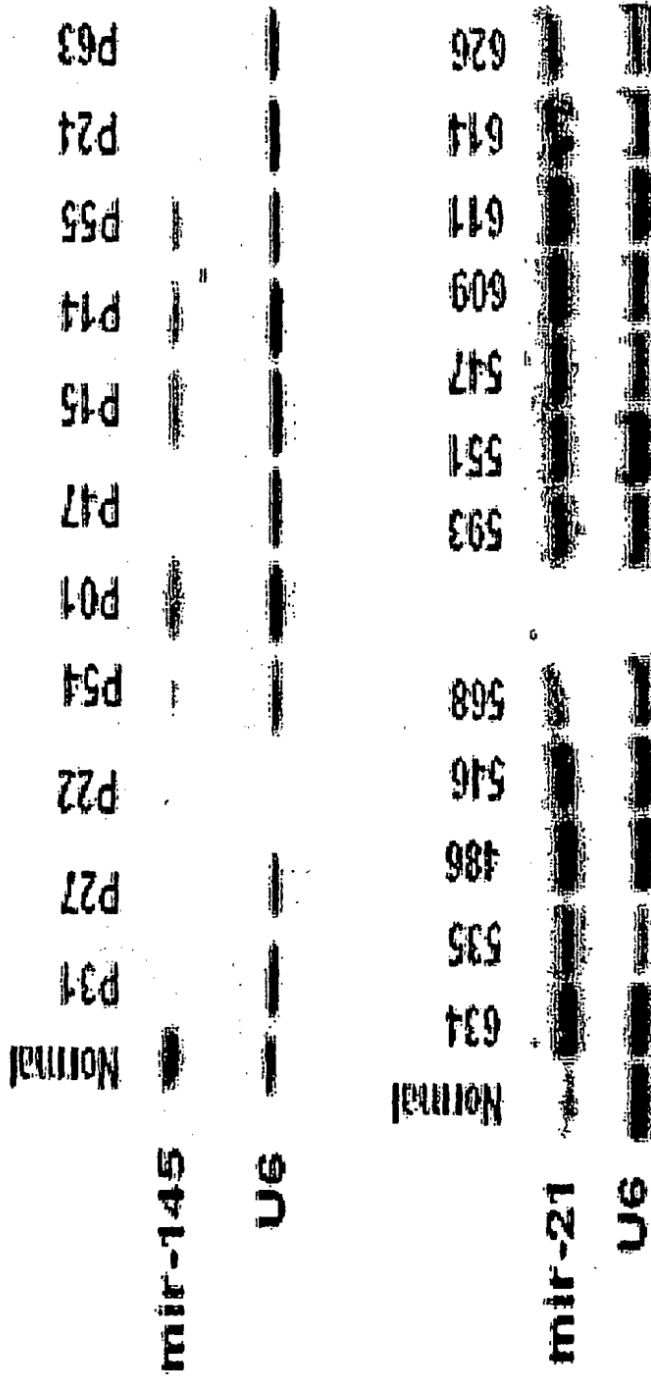


FIG. 7

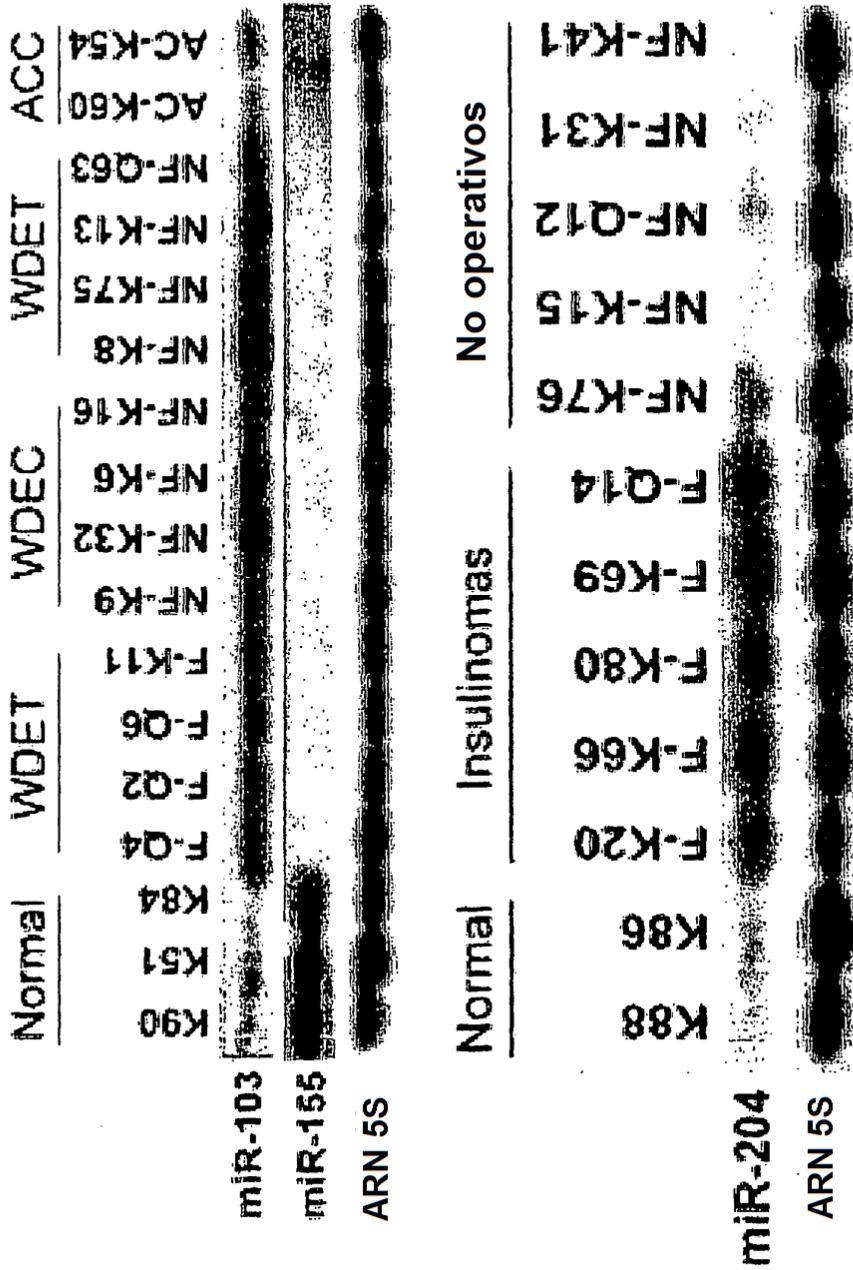


FIG. 8