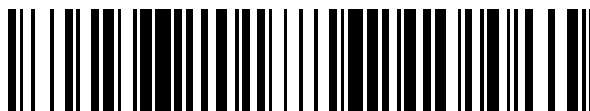


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 539 353**

51 Int. Cl.:

C12N 15/11 (2006.01)

A61K 31/711 (2006.01)

A61K 39/39 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.07.2008 E 13171674 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.04.2015 EP 2650369**

54 Título: **Nuevos agonistas sintéticos de TLR9**

30 Prioridad:

01.08.2007 US 953251 P

30.10.2007 US 983601 P

12.11.2007 US 987151 P

20.12.2007 US 15292 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
30.06.2015

73 Titular/es:

IDERA PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
167 Sidney Street
Cambridge, MA 02139, US

72 Inventor/es:

KANDIMALLA, EKAMBAR R.;
REDDY PUTTA, MALLIKARJUNA;
WANG, DAQING;
YU, DONG;
LAKSHMI, BHAGAT y
AGRAWAL, SUDHIR

74 Agente/Representante:

LAZCANO GAINZA, Jesús

ES 2 539 353 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

Nuevos agonistas sintéticos de TLR9

Antecedentes de la invención

Campo de la invención

- 5 La invención se refiere a composiciones químicas sintéticas que son útiles para la modulación de respuestas inmunes mediadas por el Receptor Semejante a Toll (TLR). En particular, la invención se refiere a agonistas del Receptor Semejante a Toll 9 (TLR9) que generan perfiles únicos de citoquinas y quimioquinas.

Resumen de la técnica relacionada

- 10 Los receptores semejantes a Toll (TLR) están presentes en muchas células del sistema inmune y se ha mostrado que están implicados en la respuesta inmune innata (Hornung, V. et al. (2002) J. Immunol. 168:4531-4537). En vertebrados, esta familia consiste en once proteínas denominadas TLR1 a TLR11 que se sabe que reconocen patrones moleculares asociados a patógenos de bacterias, hongos, parásitos, y virus (Poltorak, a. et al. (1998) Science 282:2085-2088; Underhill, D.M., et al. (1999) Nature 401:811-815; Hayashi, F. et al. (2001) Nature 410:1099-1103; Zhang, D. et al. (2004) Science 303:1522-1526; Meier, A. et al. (2003) Cell. Microbiol. 5:561-570; Campos, M.A. et al. (2001) J. Immunol. 167:416-423; Hoebe, K. et al. (2003) Nature 424: 743-748; Lund, J. (2003) J. Exp. Med. 198:513-520; Heil, F. et al. (2004) Science 303:1526-1529; Diebold, S.S., et al. (2004) Science 303:1529-1531; Hornung, V. et al. (2004) J. Immunol. 173:5935-5943).

- 20 Los TLR son medios clave mediante los cuales los vertebrados reconocen y preparan una respuesta inmune frente a moléculas extrañas y también proporcionan un medio mediante el cual se ligan las respuestas inmunes innata y adaptativa (Akira, S. et al. (2001) Nature Immunol. 2:675-680; Medzhitov, R. (2001) Nature Rev. Immunol. 1:135-145). Algunos TLR están localizados en la superficie celular para detectar e iniciar una respuesta frente a patógenos extracelulares y otros TLR están localizados en el interior de la célula para detectar e iniciar una respuesta frente a patógenos intracelulares.

- 25 Se sabe que TLR9 reconoce restos CpG no metilados en ADN bacteriano y en oligonucleótidos sintéticos. (Hemmi, H. et al. (2000) Nature 408:740-745). Otras modificaciones de oligonucleótidos fosforotioato que contienen CpG también pueden influir en su capacidad para actuar como moduladores de la respuesta inmune a través de TLR9 (véase, por ejemplo, Zhao et al., Biochem. Pharmacol. (1996) 51:173-182; Zhao et al. (1996) Biochem Pharmacol. 52:1537-1544; Zhao et al. (1997) Antisense Nucleic Acid Drug Dev. 7:495-502; Zhao et al. (1999) Bioorg. Med. Chem. Lett. 9:3453-3458; Zhao et al. (2000) Bioorg. Med. Chem. Lett. 10:1051-1054; Yu, D. et al. (2000) Bioorg. Med. Chem. Lett. 10:2585-2588; Yu, D. et al. (2001) Bioorg. Med. Chem. Lett. 11:2263-2267; y Kandimalla, E. et al. (2001) Bioorg. Med. Chem. 9:807-813). Se ha mostrado que los agonistas naturales de TLR9 producen actividad anti-tumoral (por ejemplo, crecimiento tumoral y angiogénesis) lo que resulta en una respuesta anti-cancerosa efectiva (por ejemplo, anti-leucemia) (Smith, J.B. y Wickstrom, E. (1998) J. Natl. Cancer Inst. 90:1146-1154). Además, se ha mostrado que los agonistas de TLR9 funcionan de manera sinérgica con otros compuestos anti-tumorales conocidos (por ejemplo, cetuximab, irinotecán) (Vincenzo, D., et al. (2006) Clin. Cancer Res. 12(2):577-583).

- 40 Determinados agonistas de TLR9 están comprendidos por estructuras de ADN ligadas 3'-3' que contienen un dinucleótido CpR central, en el que la R es una guanosina modificada (Patente US No. 7.276.489). Además, las modificaciones químicas específicas han permitido la preparación de análogos de oligonucleótido específicos que generan distintas modulaciones de la respuesta inmune. En particular, los estudios de relación estructura actividad han permitido la identificación de restos sintéticos y nuevos compuestos basados en ADN que generan modulaciones específicas de la respuesta inmune y estas modulaciones son distintas de las generadas por dinucleótidos CpG no metilados. (Kandimalla, E. et al. (2005) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 102:6925-6930. Kandimalla, E. et al. (2003) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 100:14303-14308; Cong, Y. et al. (2003) Biochem Biophys Res. Commun. 310:1133-1139; Kandimalla, E. et al. (2003) Biochem. Biophys. Res. Commun. 306:948-953; Kandimalla, E. et al. (2003) Nucleic Acids Res. 31:2393-2400; Yu, D. et al. (2003) Bioorg. Med. Chem. 11:459-464; Bhagat, L. et al. (2003) Biochem. Biophys. Res. Commun. 300:853-861; Yu, D. et al. (2002) Nucleic Acids Res. 30:4460-4469; Yu, D. et al. (2002) J. Med. Chem. 45:4540-4548. Yu, D. et al. (2002) Biochem. Biophys. Res. Commun. 297:83-90; Kandimalla, E. et al. (2002) Bioconj. Chem. 13:966-974; Yu, D. et al. (2002) Nucleic Acids Res. 30:1613-1619; Yu, D. et al. (2001) Bioorg. Med. Chem. 9:2803-2808; Yu, D. et al. (2001) Bioorg. Med. Chem. Lett. 11:2263-2267; Kandimalla, E. et al. (2001) Bioorg. Med. Chem. 9:807-813; Yu, D. et al. (2000) Bioorg. Med. Chem. Lett. 10:2585-2588; Putta, M. et al. (2006) Nucleic Acids Res. 34:3231-3238).

- 55 Kandimalla, E.R. et al. (2005) Proc. Natl. Acad. Sci. U S A 102:6925-6930 enseña 3 compuestos que comprenden dos oligonucleótidos unidos mediante un único conector glicerol en el que cada oligonucleótido tiene una longitud de 11 nucleótidos. WO 2007/047396 enseña compuestos que son antagonistas de TLR9. WO 2007/055704 enseña compuestos que comprenden dos oligonucleótidos unidos mediante un único conector glicerol en el que cada oligonucleótido tiene una longitud de 11 nucleótidos. WO 2005/001055 enseña oligonucleótidos inmunoestimuladores que tienen estructura secundaria (por ejemplo, bucles en horquilla 5' ó 3').

Los inventores han descubierto sorprendentemente que modificando únicamente la secuencia que flanquea el dinucleótido CpR central, las uniones entre nucleótidos o los conectores que conectan los oligonucleótidos produce nuevos agonistas de TLR9 que generan perfiles distintos de citoquinas y quimioquinas in vitro e in vivo. Esta capacidad de "adaptar a la medida" la respuesta de citoquinas y quimioquinas a un oligonucleótido que contiene CpR proporciona la capacidad de prevenir y/o tratar varias afecciones patológicas de una manera específica para la enfermedad e incluso de una manera específica para el paciente. Así, existe una necesidad de nuevos compuestos análogos de oligonucleótidos para proporcionar dichas respuestas adaptadas a la medida.

Resumen breve de la invención

La invención describe compuestos basados en oligonucleótidos que proporcionan individualmente perfiles distintos de respuesta inmune a través de sus interacciones como agonistas con TLR9. Los agonistas de TLR9 descritos en la presente memoria se caracterizan por modificaciones químicas específicas y únicas, que proporcionan sus perfiles distintivos de activación de la respuesta inmune.

Los agonistas de TLR9 descritos en la presente memoria inducen respuestas inmunes en varios tipos celulares y en varios modelos experimentales in vitro e in vivo, proporcionando cada agonista un perfil distinto de respuesta inmune. Los agonistas de TLR9 descritos en la presente memoria también son útiles en la prevención y/o tratamiento de varias enfermedades, bien solos, en combinación con o co-administrados con otros fármacos, o como adyuvantes para antígenos usados como vacunas. Como tales, son útiles como herramientas para estudiar el sistema inmune, así como para comparar los sistemas inmunes de varias especies animales, tales como seres humanos y ratones.

En un primer aspecto, la invención proporciona el compuesto inmuno modulador 5'-TCG₂TCG₂TTU₁Y-M-YU₁TTG₂CTG₂CT-5' [5'-SEQ ID NO: 12-3'-M-3'-SEQ ID NO: 12-5']; en el que G₂ = AraG; U₁ = 2'-desoxi-U; M = conector cis,cis-1,3,5-ciclohexanotriol; Y = conector 1,3-propanodiol.

En un segundo aspecto, la invención proporciona una composición tal como una formulación farmacéutica que comprende el compuesto inmuno modulador según la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La invención también proporciona una vacuna que comprende una formulación farmacéutica según la invención y que además comprende un antígeno.

En un tercer aspecto, la invención proporciona un compuesto según la invención para uso en un método para generar una respuesta inmune en un individuo. La generación de una respuesta inmune mediada por TLR9 en un individuo puede comprender administrar al individuo un compuesto, formulación farmacéutica o vacuna según la invención.

En un cuarto aspecto, la invención proporciona un compuesto según la invención para uso en un método para tratar terapéuticamente a un individuo que tiene una enfermedad o trastorno en el que sería beneficiosa la modulación de una respuesta inmune. Tratar terapéuticamente a un paciente que tiene una enfermedad o trastorno puede comprender administrar al paciente un compuesto, formulación farmacéutica o vacuna según la invención.

En un quinto aspecto, la invención proporciona un compuesto según la invención para uso en un método para tratar profilácticamente a un individuo que tiene una enfermedad o trastorno en el que sería beneficiosa la modulación de una respuesta inmune. Prevenir una enfermedad o trastorno puede comprender administrar al paciente un compuesto, formulación farmacéutica o vacuna según la invención.

Descripción breve de los dibujos

La Figura 1 es un esquema sintético para la síntesis lineal de compuestos inmuno moduladores descritos en la presente memoria. DMTr = 4,4'-dimetoxitritilo; CE = cianoetilo.

La Figura 2 es un esquema sintético para la síntesis paralela de compuestos inmuno moduladores descritos en la presente memoria. DMTr = 4,4'-dimetoxitritilo; CE = cianoetilo.

Las Figuras 3A-3C representan actividad NF-κB en células HEK293 que expresan TLR9 que se cultivaron, trataron y analizaron según el Ejemplo 2 siguiente. Brevemente, las células HEK293 se estimularon con 10 μg/ml de oligonucleótidos inmuno moduladores descritos en la presente memoria durante 18 horas, y se determinaron los niveles de NF-κB usando el ensayo SEAP (forma secretada de fosfatasa alcalina embrionaria humana).

Las Figuras 3D-3G representan actividad NF-κB en células HEK293 que expresan TLR9 que se cultivaron, trataron y analizaron según el Ejemplo 2 siguiente. Brevemente, las células HEK293 se estimularon con 0 (PBS/Medio), 0,1, 0,3, 1,0, 3,0 ó 10,0 μg/ml de oligonucleótidos inmuno moduladores descritos en la presente memoria durante 18 horas, y se determinaron los niveles de NF-κB usando el ensayo SEAP (forma secretada de fosfatasa alcalina embrionaria humana). Las Figuras 3A-3G demuestran más generalmente que la administración de oligonucleótidos inmuno moduladores que contienen nuevas bases, conectores, y/o modificaciones únicas descritas en la presente memoria genera perfiles distintos de activación de TLR9.

Las Figuras 4A y 4B representan concentraciones de citoquinas y quimioquinas de PBMC humanas que se aislaron, cultivaron, trataron y analizaron según el Ejemplo 3 siguiente. Brevemente, las PBMC se aislaron de sangre de voluntarios humanos sanos recién obtenida y se cultivaron con una dosis de 10 µg/ml de oligonucleótidos inmuno moduladores descritos en la presente memoria durante 24 hr. Los sobrenadantes se recogieron y analizaron por ensayo multiplex Luminex para niveles de citoquinas y quimioquinas. Las Figuras 4A y 4B demuestran más generalmente que la administración de oligonucleótidos inmuno moduladores que contienen nuevas bases, conectores, y/o modificaciones únicas descritas en la presente memoria genera perfiles distintos de citoquinas y quimioquinas.

Las Figuras 4C-4H representan concentraciones de citoquinas y quimioquinas de PBMC humanas que se aislaron, cultivaron, trataron y analizaron según el Ejemplo 3 siguiente. Brevemente, las PBMC se aislaron de sangre de voluntarios humanos sanos recién obtenida y se cultivaron con una dosis de 0 (PBS), 0,1, 0,3, 1,0, 3,0, ó 10.0 µg/ml de oligonucleótidos inmuno moduladores descritos en la presente memoria durante 24 horas. Los sobrenadantes se recogieron y analizaron por ensayo multiplex Luminex para niveles de citoquinas y quimioquinas. Las Figuras 4C-4H demuestran más generalmente que la administración de oligonucleótidos inmuno moduladores que contienen nuevas bases, conectores, y/o modificaciones únicas descritas en la presente memoria genera perfiles distintos de citoquinas y quimioquinas.

Las Figuras 4I-4N representan concentraciones de citoquinas y quimioquinas de PBMC humanas que se aislaron, cultivaron, trataron y analizaron según el Ejemplo 3 siguiente. Brevemente, las PBMC se aislaron de sangre de voluntarios humanos sanos recién obtenida y se cultivaron con una dosis 0 (PBS), 1,0, ó 10,0 µg/ml de oligonucleótidos inmuno moduladores descritos en la presente memoria durante 24 horas. Los sobrenadantes se recogieron y analizaron por ensayo multiplex Luminex para niveles de citoquinas y quimioquinas. Las Figuras 4I-4N demuestran más generalmente que la administración de oligonucleótidos inmuno moduladores que contienen nuevas bases, conectores, y/o modificaciones únicas descritas en la presente memoria genera perfiles distintos de citoquinas y quimioquinas.

Las Figuras 4O-4FF representan concentraciones de citoquinas y quimioquinas de PBMC humanas que se aislaron, cultivaron, trataron y analizaron según el Ejemplo 3 siguiente. Brevemente, las PBMC se aislaron de sangre de voluntarios humanos sanos recién obtenida y se cultivaron con una dosis de 0 (PBS), 0,1, 0,3, 1,0, 3,0, ó 10.0 µg/ml de oligonucleótidos inmuno moduladores descritos en la presente memoria durante 24 horas. Los sobrenadantes se recogieron y analizaron por ensayo multiplex Luminex para niveles de citoquinas y quimioquinas. Las Figuras 4O-4FF demuestran más generalmente que la administración de oligonucleótidos inmuno moduladores que contienen nuevas bases, conectores, y/o modificaciones únicas descritas en la presente memoria genera perfiles distintos de citoquinas y quimioquinas..

Las Figuras 5A y 5B representan concentraciones de citoquinas y quimioquinas de células dendríticas plasmacitoides humanas (pDC) que se aislaron, cultivaron, trataron y analizaron según el Ejemplo 3 siguiente. Brevemente, las pDC se aislaron de PBMC de sangre de voluntarios humanos sanos recién obtenida y se cultivaron con una dosis de 10 µg/ml de oligonucleótidos inmuno moduladores descritos en la presente memoria durante 24 hr. Los sobrenadantes se recogieron y analizaron por ensayo multiplex Luminex para niveles de citoquinas y quimioquinas. Las Figuras 5A y 5B demuestran más generalmente que la administración de oligonucleótidos inmuno moduladores que contienen nuevas bases, conectores, y/o modificaciones únicas descritas en la presente memoria genera perfiles distintos de citoquinas y quimioquinas.

Las Figuras 6A-6F representan la proliferación de células B humanas inducida por los oligonucleótidos inmuno moduladores descritos en la presente memoria. Las células B humanas se aislaron, cultivaron, trataron y analizaron según el Ejemplo 4 siguiente. Brevemente, las células B humanas aisladas de PBMC de voluntarios humanos sanos recién obtenida se cultivaron con diferentes dosis de oligonucleótidos inmuno moduladores descritos en la presente memoria durante 68 horas y se pulsaron con ³H-timidina durante 6-8 horas. La captación de ³H-timidina se determinó usando un contador de centelleo líquido. Las Figuras 6A-6F demuestran más generalmente que la administración de oligonucleótidos inmuno moduladores que contienen nuevas bases, conectores, y/o modificaciones únicas descritas en la presente memoria genera perfiles distintos de proliferación celular, que varían con la composición de bases, modificación única, y la cantidad del oligonucleótido administrada.

La Figura 7A representa la inducción de citoquinas y quimioquinas séricas en ratones C57BL/6 que se trataron según el Ejemplo 5 siguiente. Brevemente, 2 horas después de inyectar a los ratones subcutáneamente una dosis de 1 mg/kg de oligonucleótidos inmuno moduladores descritos en la presente memoria, se recogió el suero y se analizó por ensayo multiplex Luminex para niveles de citoquinas y quimioquinas.

La Figura 7B representa la inducción de citoquinas séricas en ratones BALB/c que se trataron según el Ejemplo 5 siguiente. Brevemente, 2 horas después de inyectar a los ratones subcutáneamente una dosis de 1 mg/kg de oligonucleótidos inmuno moduladores descritos en la presente memoria, se recogió el suero y se analizó por ELISA para niveles de IL-12.

Las Figuras 7C-7F representan la inducción de citoquinas séricas en ratones BALB/c que se trataron según el Ejemplo 5 siguiente. Brevemente, 2 horas después de inyectar a los ratones subcutáneamente una dosis de 0,25 ó 1

mg/kg de oligonucleótidos inmuno moduladores descritos en la presente memoria, se recogió el suero y se analizó por ELISA para niveles de IL-12. Las Figuras 7A-7F demuestran más generalmente que la administración in vivo de oligonucleótidos inmuno moduladores que contienen nuevas bases, conectores, y/o modificaciones únicas descritas en la presente memoria genera perfiles distintos de activación de TLR9, que encontrarán aplicación en una variedad de enfermedades.

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

La invención describe compuestos basados en oligonucleótidos que proporcionan individualmente perfiles de respuesta inmune distintos a través de sus interacciones como agonistas con TLR9. Los agonistas de TLR9 descritos en la presente memoria se caracterizan por modificaciones químicas únicas, que proporcionan sus perfiles distintos de activación de la respuesta inmune. Todas las publicaciones citadas en la presente memoria reflejan el nivel de experiencia en la técnica y se incorporan en la presente por referencia en su totalidad. Cualquier conflicto entre las enseñanzas de estas referencias y esta especificación deberá resolverse a favor de la última.

Los agonistas de TLR9 descritos en la presente memoria inducen respuestas inmunes en varios tipos celulares y en varios modelos experimentales in vivo e in vitro, proporcionando cada agonista un perfil distinto de respuesta inmune. Como tales, son útiles como herramientas para estudiar el sistema inmune, así como para comparar los sistemas inmunes de varias especies animales, tales como seres humanos y ratones. Los agonistas de TLR9 descritos en la presente memoria también son útiles en la prevención y/o tratamiento de varias enfermedades, bien solos, en combinación con o co-administrados con otros fármacos, o como adyuvantes para antígenos usados como vacunas.

Definiciones

El término "nucleósido sustituido en 2'" o "arabinósido sustituido en 2'" incluye generalmente nucleósidos o arabinonucleósidos en los que el grupo hidroxilo en la posición 2' de un resto de pentosa o arabinosa está sustituido para producir un ribonucleósido sustituido en 2' o 2'-O. En determinadas realizaciones, dicha sustitución es con un grupo hidrocarbilo inferior que contiene 1-6 átomos de carbono saturados o insaturados, con un átomo de halógeno, o con un grupo arilo que tiene 6-10 átomos de carbono, en el que dicho hidrocarbilo, o grupo arilo puede no estar sustituido o puede estar sustituido, por ejemplo, con grupos halo, hidroxilo, trifluorometilo, ciano, nitro, acilo, aciloxi, alcoxi, carboxilo, carboalcoxi, o amino. Los ejemplos de ribonucleósidos sustituidos en 2'-O o arabinósidos sustituidos en 2'-O incluyen, sin limitación ribonucleósidos o arabinósidos 2'-amino, 2'-fluoro, 2'-alilo, 2'-O-alquilo y 2'-propargilo, 2'-O-metilribonucleósidos ó 2'-O-metilarabinósidos y 2'-O-metoxietoxiribonucleósidos ó 2'-O-metoxietoxiarabinósidos.

El término "3'", cuando se usa direccionalmente, se refiere generalmente a una región o posición en un polinucleótido u oligonucleótido 3' (hacia la posición 3' del oligonucleótido) desde otra región o posición en el mismo polinucleótido u oligonucleótido.

El término "5'", cuando se usa direccionalmente, se refiere generalmente a una región o posición en un polinucleótido u oligonucleótido 5' (hacia la posición 5' del oligonucleótido) desde otra región o posición en el mismo polinucleótido u oligonucleótido.

El término "aproximadamente" significa generalmente que el número exacto no es crítico. Así, el número de residuos de nucleósido en los oligonucleótidos no es crítico, y los oligonucleótidos que tienen uno o dos residuos de nucleósidos menos, o de uno a varios residuos de nucleósidos adicionales se contemplan como equivalentes de cada una de las realizaciones descritas anteriormente.

El término "inflamación de las vías aéreas" incluye generalmente, sin limitación, inflamación en el tracto respiratorio causada por alérgenos, incluyendo asma.

El término "alérgeno" se refiere generalmente a un antígeno o parte antigénica de una molécula, habitualmente una proteína, que incita una respuesta alérgica después de la exposición de un sujeto. Típicamente, el sujeto es alérgico al alérgeno como se indica, por ejemplo, por el ensayo de pápulas y reacción eritematosa o cualquier método conocido en la técnica. Se dice que una molécula es un alérgeno incluso si sólo un pequeño subconjunto de sujetos presenta una respuesta inmune alérgica (por ejemplo, IgE) después de exposición a la molécula.

El término "alergia" incluye generalmente, sin limitación, alergias alimentarias, alergias respiratorias y alergias cutáneas.

El término "antígeno" se refiere generalmente a una sustancia que es reconocida y unida selectivamente por un anticuerpo o por un receptor de antígeno de células T. Los antígenos pueden incluir pero no están limitados a péptidos, proteínas, nucleósidos, nucleótidos y combinaciones de éstos. Los antígenos pueden ser naturales o sintéticos e inducen generalmente una respuesta inmune que es específica para ese antígeno.

El término "trastorno autoinmune" se refiere generalmente a trastornos en los que los antígenos "propios" experimentan el ataque del sistema inmune. Dicho término incluye, sin limitación, lupus eritematoso, esclerosis

- múltiple, diabetes mellitus de tipo I, síndrome del intestino irritable, enfermedad de Chron, artritis reumatoide, choque séptico, alopecia universalis, encefalomiелitis diseminada aguda, enfermedad de Addison, espondilitis anquilosante, síndrome del anticuerpo antifosfolípido, anemia hemolítica autoinmune, hepatitis autoinmune, pénfigo ampolloso, enfermedad de chagas, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad celíaca, dermatomiositis,
- 5 endometriosis, síndrome de Goodpasture, enfermedad de Graves, síndrome de Guillain-Barré, enfermedad de Hashimoto, hidradenitis supurativa, púrpura trombocitopénica idiopática, cistitis intersticial, morfea, miastenia grave, narcolepsia, neuromiotonía, pénfigo, anemia perniciosa, polimiositis, cirrosis biliar primaria, esquizofrenia, síndrome de Sjögren, arteritis temporal ("arteritis de células gigantes"), vasculitis, vítiligo, vulvodinia y granulomatosis de Wegener, asma autoinmune, choque séptico, psoriasis y malaria.
- 10 El término "cáncer" se refiere generalmente a, sin limitación, cualquier crecimiento maligno o tumor causado por la proliferación y/o división celular anormal o incontrolada. Los cánceres pueden ocurrir en los seres humanos y/o animales y pueden surgir en cualquiera y todos los tejidos. El tratamiento de un paciente que tiene cáncer con la invención puede incluir la administración de un compuesto, formulación farmacéutica o vacuna según la invención de manera que se vea afectada la proliferación y/o división celular anormal o incontrolada.
- 15 El término "vehículo" engloba generalmente cualquier excipiente, diluyente, material de relleno, sal, tampón, estabilizador, solubilizador, aceite, lípido, vesícula que contiene lípido, microesferas, encapsulación liposomal, u otro material muy conocido en la técnica para uso en formulaciones farmacéuticas. Se entenderá que las características del vehículo, excipiente, o diluyente dependerán de la ruta de administración para una aplicación particular. La preparación de formulaciones farmacéuticamente aceptables que contienen estos materiales se describe, por
- 20 ejemplo en, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18a Edición, ed. A. Gennaro, Mack Publishing Co., Easton, PA, 1990.
- El término "farmacéuticamente aceptable" o "fisiológicamente aceptable" se refiere generalmente a un material que no interfiere con la eficacia de un compuesto según la invención, y que es compatible con un sistema biológico tal como una célula, cultivo celular, tejido, u organismo. Preferiblemente, el sistema biológico es un organismo vivo, tal
- 25 como un vertebrado.
- El término "co-administración" o "co-administrado" se refiere generalmente a la administración de al menos dos sustancias diferentes lo suficientemente cercanas en el tiempo como para modular una respuesta inmune. Preferiblemente, la co-administración se refiere a la administración simultánea de al menos dos sustancias diferentes.
- 30 El término una "cantidad farmacéuticamente efectiva" se refiere generalmente a una cantidad suficiente para efectuar un efecto biológico deseado, tal como un resultado beneficioso. Así, una "cantidad farmacéuticamente efectiva" dependerá del contexto en el que se está administrando. Una cantidad farmacéuticamente efectiva puede administrarse en una o más administraciones profilácticas o terapéuticas.
- El término "en combinación con" significa generalmente administrar un compuesto descrito en la presente memoria y otro agente útil para tratar la enfermedad o afección que no suprima el efecto antagonista de TLR9 del compuesto en el curso del tratamiento de un paciente. Dicha administración puede hacerse en cualquier orden, incluyendo administración simultánea, así como orden espaciado temporalmente desde unos pocos segundos hasta varios días de diferencia. Dicho tratamiento de combinación también puede incluir más de una única administración del compuesto según la invención y/o independientemente del otro agente. La administración del compuesto descrito en
- 35 la presente memoria y el otro agente puede ser por la misma ruta o rutas diferentes.
- El término "individuo" o "sujeto" se refiere generalmente a un mamífero, tal como un ser humano. Los mamíferos incluyen generalmente, pero no están limitados a, seres humanos, primates no humanos, ratas, ratones, gatos, perros, caballos, ganado, vacas, cerdos, ovejas y conejos.
- 45 El término "inhibidor de quinasa" se refiere generalmente a moléculas que antagonizan o inhiben la señalización celular y/o las rutas de crecimiento dependientes de fosforilación en una célula. Los inhibidores de quinasa pueden ser naturales o sintéticos e incluyen moléculas pequeñas que tienen el potencial de ser administradas como terapéuticos orales. Los inhibidores de quinasa tienen la capacidad de inhibir rápidamente y específicamente la activación de las moléculas quinasa diana. Las proteínas quinasas son dianas de fármaco atractivas, en parte porque regulan una amplia variedad de rutas de señalización y crecimiento e incluyen muchas proteínas diferentes.
- 50 Como tales, tienen un gran potencial en el tratamiento de enfermedades que implican la señalización de quinasa, incluyendo cáncer, enfermedad cardiovascular, trastornos inflamatorios, diabetes, degeneración macular y trastornos neurológicos. Los ejemplos de inhibidores de quinasa incluyen sorafenib (Nexavar®), Sutent®, dasatinib, Dasatinib™, Zactima™, Tykerb™ y STI571.
- El término "síntesis lineal" se refiere generalmente a una síntesis que empieza en un extremo de un oligonucleótido y progresa linealmente hacia el otro extremo. La síntesis lineal permite la incorporación de unidades monoméricas bien idénticas o no idénticas (en términos de longitud, composición de bases y/o modificaciones químicas incorporadas) en un oligonucleótido.
- 55

El término "mamífero" se pretende expresamente que incluya los animales vertebrados de sangre caliente, incluyendo, sin limitación, los seres humanos.

El término "nucleósido modificado" es generalmente un nucleósido que incluye una base heterocíclica modificada, un resto de azúcar modificado, o cualquier combinación de éstos. En algunas realizaciones, el nucleósido modificado es un nucleósido de pirimidina o purina no natural, como se describe en la presente memoria. Para los propósitos de la invención, un nucleósido modificado, un análogo de pirimidina o purina o pirimidina o purina no natural puede usarse indistintamente y se refiere a un nucleósido que incluye una base no natural y/o un resto de azúcar no natural. Para los propósitos de la invención, una base se considera no natural si no es guanina, citosina, adenina, timina o uracilo.

El término "modulación" o "modulador" se refiere generalmente a un cambio, tal como un incremento en una respuesta o diferencia cualitativa en una respuesta mediada por TLR9.

El término "conector" se refiere generalmente a cualquier resto que pueda unirse a un oligonucleótido mediante enlace covalente o no covalente a través de un azúcar, una base, o el núcleo. El conector puede usarse para unir dos o más nucleósidos o puede unirse al nucleótido 5' y/o 3' terminal en el oligonucleótido. En determinadas realizaciones de la invención, dicho conector puede ser un conector no nucleotídico.

El término "conector no nucleotídico" se refiere generalmente a un resto químico distinto de una unión nucleotídica que puede unirse a un oligonucleótido mediante enlace covalente o no covalente. Preferiblemente, dicho conector no nucleotídico tiene una longitud de aproximadamente 2 angstroms a aproximadamente 200 angstroms, y puede tener una orientación cis o trans.

El término "unión nucleotídica" se refiere generalmente a una unión química para unir dos nucleósidos a través de sus azúcares (por ejemplo, 3'-3', 2'-3', 2'-5', 3'-5') que consiste en un átomo de fósforo y un grupo cargado, o neutro (por ejemplo, fosfodiéster, fosforotioato o fosforoditioato) entre nucleósidos adyacentes.

El término "compuesto basado en oligonucleótido" se refiere a un polinucleósido formado a partir de una pluralidad de unidades de nucleósido unidas. Las unidades de nucleósido pueden ser parte de o pueden hacerse parte de virus, bacterias, restos celulares, ARNs o microARN. Dichos oligonucleótidos también pueden obtenerse de fuentes de ácidos nucleicos existentes, incluyendo ADN genómico o ADNc, pero preferiblemente se producen por métodos sintéticos. En realizaciones preferidas, cada unidad de nucleósido incluye una base heterocíclica y un grupo azúcar pentofuranosil, trehalosa, arabinosa, 2'-desoxi-2'-nucleósido sustituido, 2'-desoxi-2'-arabinosa sustituida, arabinosa sustituida en 2'-O o hexosa. Los residuos de nucleósidos pueden acoplarse entre sí mediante cualquiera de las numerosas uniones internucleósido conocidas. Dichas uniones internucleósido incluyen, sin limitación, uniones internucleósido fosfodiéster, fosforotioato, fosforoditioato, alquifosfonato, alquifosfonotioato, fosfotriéster, fosforamidato, siloxano, carbonato, carboalcoxi, acetamidato, carbamato, morfolino, borano, tioéter, fosforamidato con puente, metilen fosfonato con puente, fosforotioato con puente, y sulfona. El término "compuesto basado en oligonucleótido" también engloba polinucleósidos que tienen una o más uniones internucleósido estereoespecíficas (por ejemplo, uniones (*R_p*)- o (*S_p*)-fosforotioato, alquifosfonato, o fosfotriéster). Tal y como se usa en la presente memoria, los términos "oligonucleótido" y "dinucleótido" se pretende expresamente que incluyan polinucleósidos y dinucleósidos que tienen cualquiera de dichas uniones internucleósido, comprenda o no la unión un grupo fosfato. En determinadas realizaciones preferidas, estas uniones internucleósido pueden ser uniones fosfodiéster, fosforotioato o fosforoditioato, o combinaciones de éstas.

El término "péptido" se refiere generalmente a polipéptidos que tienen una longitud y composición suficiente para efectuar una respuesta biológica, por ejemplo, producción de anticuerpos o actividad citoquina sea o no el péptido un hapteno. El término "péptido" puede incluir aminoácidos modificados (ya sean naturales o no naturales), en el que dichas modificaciones incluyen pero no están limitadas a, fosforilación, glicosilación, pegilación, lipidización y metilación.

El término "agonista de TLR9" se refiere generalmente a un compuesto basado en oligonucleótido que es capaz de aumentar, inducir o modular una estimulación inmune mediada por TLR9.

El término "tratamiento" se refiere generalmente a una estrategia que pretende obtener un resultado beneficioso o deseado, que puede incluir el alivio de síntomas, o el retraso o mejoría de la progresión de una enfermedad.

Los agonistas de TLR9 se muestran en la Tabla I siguiente. Los agonistas de TLR9 que no están englobados por el contenido de materia de las reivindicaciones se describen sólo para propósitos comparativos. En esta tabla, los agonistas de TLR9 basados en oligonucleótido tienen todos uniones fosforotioato (PS), excepto cuando se indica. Los expertos en la técnica reconocerán, sin embargo, que pueden usarse las uniones fosforoditioato (PO), o una mezcla de uniones PS y PO. Excepto cuando se indica, todos los nucleótidos son desoxirribonucleótidos.

Tabla I

Seq. ID. No./Compuesto No.	Secuencia y Modificaciones
1 (1)	5'- TCG ₁ TACG ₁ TACG ₁ -X-G ₁ CATG ₁ CATG ₁ CT -5'
2 (2)	5'- TCTGT ₀ CG ₂ TTGT-X-TGTTG ₂ C ₀ TGTCT -5'
3 (3)	5'- TCAGT ₀ CG ₂ TTAC-Z-CATTG ₂ C ₀ TGACT -5'
4 (4 y 170)	5'- TCTG ₀ T ₀ CG ₂ TAG-M-GATTG ₂ C ₀ T ₀ GTCT -5'
5 (5)	5'- TCG ₁ TCG ₁ TTT-L-M-L-TTTG ₁ CTG ₁ CT -5'
6 (6)	5'- TCG ₁ TCG ₁ TTT-L-X-HTTG ₁ CTG ₁ CT -5'
7 (7)	5'- TCG ₁ AACG ₁ TTC ₀ <u>G</u> -Z- <u>G</u> ₀ CTTG ₁ CAAG ₁ CT -5'
8 (8 y 18)	5'- TCG ₁ TCG ₁ TTL-Y-G ₁ CTTG ₁ CAAG ₁ CT -5'
9 (9)	5'- TCTGTCG ₂ TT <u>C</u> <u>U</u> -X- <u>U</u> <u>C</u> TTG ₂ CTGTCT -5'
10 (10)	5'- TCG ₁ TCG ₁ TTT <u>U</u> <u>U</u> -X- <u>U</u> <u>U</u> TTG ₁ CTG ₁ CT -5'
11 (11)	TCG ₁ TCG ₁ TTU ₁ Y-Z-YU ₁ TTG ₁ CTG ₁ CT -5'
12 (12)	5'- TCG ₂ TCG ₂ TTU ₁ Y-M-YU ₁ TTG ₂ CTG ₂ CT -5'
13 (13)	5'-TAGTCG ₁ TTCTC-X-CTCTTG ₁ CTGAT-5'
14 (14)	5'-TCUTGTCG ₁ TTC-X- <u>C</u> <u>I</u> <u>I</u> G ₁ CTGT <u>U</u> CT-5'
15 (15 y 171)	5'-TCG ₁ TCG ₁ TTTTT-Y-TCTTG ₁ CTG <u>U</u> CT-5'
16 (16 y 172)	5'-TCG ₁ TCG ₁ TTTTT-Y-TCTTG ₁ CTGT <u>C</u> TTG ₁ CT-5'
17 (17 y 192)	5'-TCTGTCG ₁ TTCT-Y-TCTTG ₁ CTGYTTG ₁ CT-5'
18 (18 y 172)	5'-TCG ₁ AACG ₁ TTCG ₁ -Y-TCTTG ₁ CTGT <u>C</u> TTG ₁ CT-5'
19 (19 y 193)	5'-TCG ₁ AACG ₁ <u>T</u> TCG ₁ -Y-TCTTG ₁ CTG <u>L</u> <u>L</u> TTG ₁ CT-5'
20 (20 y 171)	5'-TCG ₁ AACG ₁ TTCG ₁ -Y-TCTTG ₁ CTG <u>U</u> CT-5'
21 (21 y 173)	5'-TCG ₁ AACG ₁ TTCG ₁ -Y- <u>G</u> ACAG ₁ CTGTCT-5'
22 (22)	5'-TCTGTCG ₁ TTCT-m-TCTTG ₁ CTGTCT-5'
23 (23)	5'-CAGTC ₀ G ₂ TTCAG-M-GACTTG ₂₀ CTGAC-5'
24 (24 y 18)	5'-CAGTC ₀ G ₂ TTCAG-Y-G ₁ CTTG ₁ CAAG ₁ CT-5'
25 (25)	5'-TCG ₁ AACG ₁ TTCG-Z- <u>G</u> CTTG ₁ CAAG ₁ CT-5'

ES 2 539 353 T3

Seq. ID. No./Compuesto No.	Secuencia y Modificaciones
26 (26 y 174)	5'-TCG ₁ TCG ₁ TTTTT-Y-TCTTG ₁ CTG <u>U</u> CT-5'
27 (27)	5'-TCG ₂ TC ₀ G ₂ TTU ₁ Y-X-YU ₁ TTG ₂₀ CTG ₂ CT-5'
28 (28)	5'-TCG ₁ AACG ₁ U ₁ U ₁ C <u>G</u> -X- <u>G</u> cU ₁ U ₁ G ₁ CAAG ₁ CT-5'
29 (29)	5'-TCTGTCG ₁ TTCT-L ₁ -TCTTG ₁ CTGTCT-5'
30 (30 y 18)	5'-CAGTCG ₂ TTCAG-Y-G ₁ CTTG ₁ CAAG ₁ CT-5'
31 (31)	5'-CAGTC ₀ G ₂ TTCAG-Z-GACTTG ₂₀ CTGAC-5'
32 (32 y 175)	5'-TCTGTCG ₁ TTCT-Y-TCTTG ₁ CTG <u>U</u> CTTG ₁ CT-5'
33 (33)	5'-TCG ₁ AACG ₁ U ₁ U ₁ Co <u>G</u> -M- <u>G</u> oCU ₁ U ₁ G ₁ CAAG ₁ CT-5'
34 (34)	5'-TCG ₁ AACG ₁ ToTC <u>G</u> -m- <u>G</u> oCToTG ₁ CAAG ₁ CT-5'
35 (35)	5'-TCG ₁ AACG ₁ TTCG ₁ -L ₁ -G ₁ CTTG ₁ CAAG ₁ CT-5'
36 (36)	5'-CAGTCG ₂ TTCAG-X ₂ -GACTTG ₂ CTGAC-5'
37 (37)	5'-CAGTCG ₂ TTCAG-X ₂ -GACTTG ₂ CTGAC-5'
38 (38)	5-psCAGTCG ₂ TTCAG-X-GACTTG ₂ CTGACps-5'
39 (39 y 30)	5'-TCG ₁ AACG ₁ TTCoG ₁ -Y ₂ -GACTTG ₂ CTGAC-5'
40 (40 y 30)	5'-TCG ₁ AACG ₁ TT <u>C</u> G-Y ₂ -GACTTG ₂ CTGAC-5'
41 (41 y 30)	5'-TCG ₁ AACG ₁ TTCo <u>G</u> -Y ₂ -GACTTG ₂ CTGAC-5'
42 (42 y 176)	5'-TCG ₁ AACG ₁ TTCo <u>G</u> -Y ₂ -CTTG ₂ CTGAC <u>U</u> TG ₁ CT-5'
43 (43 y 17)	5'-CAGTCG ₂ TTCAG-Y ₂ -TCTTG ₁ CTGTCT-5'
44 (44 y 177)	5'-TCG ₁ AACG ₁ TTCo <u>G</u> -Y ₂ -CTTG ₂ CTGApmCTTG ₁ CT-5'
45 (45 y 178)	5'-TCG ₁ AACG ₁ TTCG ₁ -Y ₃ -TGTTG ₁ CTGT <u>C</u> TTG ₁ CT-5'
46 (46)	5'-TCAGTCG ₁ TTAC-X-CATTG ₁ CTGACT-5'
47 (47)	5'-TCTGTCG ₁ TTTT-X-TTTTG ₁ CTGTCT-5'
48 (48)	5'-TCAGTCG ₁ TTACY ₁ -X ₃ -Y ₁ CATTG ₁ CTGACT-5'
49 (49)	5'-TCTGTCG ₁ TTTTY ₁ -X ₃ -Y ₁ TTTTG ₁ CTGTCT-5'
50 (50 y 18)	5'-TCG ₁ TCG ₁ TTY ₃ -Y-G ₁ CTTG ₁ CAAG ₁ CT-5'
51 (51)	5'-TCG ₁ TCG ₁ TTdUY-Z-YdUTT ₁ G ₁ CTG ₁ CT-5'

ES 2 539 353 T3

Seq. ID. No./Compuesto No.	Secuencia y Modificaciones
52 (52)	5'-TCG ₁ TCG ₁ TTdUY-X-YdUTT ₁ G ₁ CTG ₁ CT-5'
53 (53)	5'-TCG ₁ TCG ₁ TTdUY-M-YdUTT ₁ G ₁ CTG ₁ CT-5'
54 (54)	5'-TCG ₁ TCG ₁ TTdUY-m-YdUTT ₁ G ₁ CTG ₁ CT-5'
55 (55)	5'-TCG ₂ TCG ₂ TTdUY-Z-YdUTT ₂ G ₂ CTG ₂ CT-5'
56 (56)	5'-TCG ₂ TCG ₂ TTdUY-X-YdUTT ₂ G ₂ CTG ₂ CT-5'
57 (57)	5'-TCG ₂ TCG ₂ TTdUY-M-YdUTT ₂ G ₂ CTG ₂ CT-5'
58 (58)	5'-TCG ₂ TCG ₂ TTdUY-m-YdUTT ₂ G ₂ CTG ₂ CT-5'
59 (59)	5'-TCG ₁ TCG ₁ ACG ₁ AT-Z-TAG ₁ CAG ₁ CTG ₁ CT-5'
60 (60)	5'-TCAGTCG ₂ TTAC-X-CATTG ₂ CTGACT-5'
61 (61)	5'-TCG ₁ ATCG ₁ ATCG ₁ -X-G ₁ CTAG ₁ CTAG ₁ CT-5'
62 (62)	5'-TCG ₁ AACG ₁ TTCG ₁ -Z-G ₁ CTTG ₁ CAAG ₁ CT-5'
63 (63)	5'-TCG ₁ AACG ₁ TTCG-Z- <u>G</u> CTTG ₁ CAAG ₁ CT-5'
64 (64 y 173)	5'-TCG ₁ AACG ₁ TTCG ₁ -Y- <u>GAC</u> AG ₁ CTGTCT-5'
65 (65 y 179)	5'-TAGTCG ₁ TTTTT-X-TTTTTG ₁ CGTAT-5'
66 (66)	5'-TCGTCGTTCTT-X-TTCTTGCTGCT-5'
67 (67)	5'-TGGTCG ₂ TTCTT-X-TTCTTG ₂ CTGGT-5'
68 (68)	5'-TAGTCG ₂ TTCTC-X-CTCTTG ₂ CTGAT-5'
69 (69 y 180)	5'-TCG ₁ TCG ₁ TTTTT-Y-TCTTG ₁ CTGT <u>C</u> T-5'
70 (70 y 174)	5'-TCG ₁ TCG ₁ TTTTT-Y-TCTTG ₁ CTG <u>U</u> CT-5'
71 (71 y 181)	5'-TCG ₁ TCG ₁ TTTTT-Y-TCTTG ₁ CTGT <u>C</u> TCCT-5'
72 (72)	5'-TCTTGTCG ₁ TTC-X-CTTG ₁ CTGTTCT-5'
73 (73)	5'-TCTTGTCG ₁ TTC-X-CTTG ₁ CTGTT <u>C</u> T-5'
74 (74)	5'-TCTGTCG ₃ TTCT-X-TCTTG ₃ CTGTCT-5'
75 (75)	5'-TCG ₃ AACG ₃ TTCG ₃ -X-G ₃ CTTG ₃ CAAG ₃ CT-5'
76 (76 y 175)	5'-TCG ₁ TCG ₁ TTTTT-X-TCTTG ₁ CTG <u>U</u> CTTG ₁ CT-5'
77 (77 y 192)	5'-TCG ₁ TCG ₁ TTTTT-X-TCTTG ₁ CTGYTTG ₁ CT-5'

ES 2 539 353 T3

Seq. ID. No./Compuesto No.	Secuencia y Modificaciones
78 (78 y 193)	5'-TCG ₁ TCG ₁ TTTTT-X-TCTTG ₁ CTG <u>LL</u> TTG ₁ CT-5'
79 (79 y 193)	5'-TCTGTCG ₁ TTCT-Y-TCTTG ₁ CTG <u>LL</u> TTG ₁ CT-5'
80 (80 y 171)	5'-TCG ₁ AACG ₁ TTCG ₁ -L-TCTTG ₁ CTG <u>U</u> CT-5'
81 (81)	5'-CAGTCG ₂ TTCAG-X-GACTTG ₂ CTGAC-5'
82 (82 y 182)	5'-CAGTCG ₂ TTCAG-Z-GACTTG ₂ CTTAC-5'
83 (83 y 182)	5'-CAGTCG ₂ TTCAG-M-GACTTG ₂ CTTAC-5'
84 (84 y 182)	5'-CAGTCG ₂ TTCAG-m-GACTTG ₂ CTTAC-5'
85 (85 y 183)	5'-CAGTCG ₂ TTCAG-X-GACTTG ₂ CoTTAC-5'
86 (86 y 183)	5'-CAGTCG ₂ TTCAG-M-GACTTG ₂ CoTTAC-5'
87 (87 y 183)	5'-CAGTCG ₂ TTCAG-m-GACTTG ₂ CoTTAC-5'
88 (88 y 18)	5'-CAGTCG ₂ TTCAG-Y-G ₁ CTTG ₁ CAAG ₁ CT-5'
89 (89)	5'-TCG ₁ AACG ₁ ToTCG ₁ -m-G ₁ oCToTG ₁ CAAG ₁ CT-5'
90 (90)	5'-TCG ₁ AACG ₁ oTTCG ₁ -Z-G ₁ CTToG ₁ CAAG ₁ CT-5'
91 (91)	5'-TCG ₁ AACG ₁ oToToCo <u>G</u> -Z- <u>G</u> oCoToToG ₁ CAAG ₁ CT-5'
92 (92)	5'-TCG ₁ AACoG ₁ TTCG ₁ -X-G ₁ CTTG ₁ oCAAG ₁ CT-5'
93 (93)	5'-TCG ₁ AACG ₁ dUdUCG ₁ -X-G ₁ CdUdUG ₁ CAAG ₁ CT-5'
94 (94)	5'-TCG ₁ AACG ₁ dUdUCo <u>G</u> -X- <u>G</u> oCdUdUG ₁ CAAG ₁ CT-5'
95 (95)	5'-TCG ₁ AACG ₁ dUdUCo <u>G</u> -Z- <u>G</u> oCdUdUG ₁ CAAG ₁ CT-5'
96 (96)	5'-TCG ₁ AACG ₁ dUdUCo <u>G</u> -m- <u>G</u> oCdUdUG ₁ CAAG ₁ CT-5'
97 (97)	5'-TCG ₁ AACG ₁ dUdUCG-X- <u>G</u> CdUdUG ₁ CAAG ₁ CT-5'
98 (98)	5'-TCG ₁ AACG ₁ TTCG ₁ -L ₂ -G ₁ CTTG ₁ CAAG ₁ CT-5'
99 (99 y 184)	5'-TCG ₁ TCG ₁ TTCT-L ₃ -TCTTG ₁ CTGG ₁ CT-5'
100 (100 y 185)	5'-TCTG ₁ TCG ₁ TTCG ₁ -L ₃ -M-L ₃ -G ₁ CTTG ₁ CTGTCT-5'
101 (101)	5'-TCG ₁ GTCG ₁ TTCG ₁ -L ₃ -m-L ₃ -G ₁ CTTG ₁ CTGG ₁ CT-5'
102 (102)	5'-TCTGTCG ₁ TTCT-L ₂ -TCTTG ₁ CTGTCT-5'
103 (103)	5'-TCTGTCG ₁ TTCT-L ₃ -TCTTG ₁ CTGTCT-5'

ES 2 539 353 T3

Seq. ID. No./Compuesto No.	Secuencia y Modificaciones
104 (104)	5'-TCTGTCG ₁ TTCT-L ₃ -M-L ₃ -TCTTG ₁ CTGTCT-5'
105 (105)	5'-TCTGTCG ₁ TTCT-L ₃ -m-L ₃ -TCTTG ₁ CTGTCT-5'
106 (106)	5'-CAGTCG ₃ TTCAG-X-GACTTG ₃ CTGAC-5'
107 (107)	5'-TCTGTCG ₃ TTCT-X-TCTTG ₃ CTGTCT-5'
108 (108)	5'-TCTGTCG ₁ TTCT-X ₁ -TCTTG ₁ CTGTCT-5'
109 (109)	5'-TCTGTCG ₁ TTCT-X ₂ -TCTTG ₁ CTGTCT-5'
110 (110)	5'-TCTGTCG ₁ TTCT-Z-TCTTG ₁ CTGTCT-5'
111 (111)	5'-TCTGTCG ₁ TTCT-M-TCTTG ₁ CTGTCT-5'
112 (112)	5'-TCTGTCG ₁ TTCT-m-TCTTG ₁ CTGTCT-5'
113 (113)	5'-TCG ₁ AACG ₁ TTCG ₁ -Z-G ₁ CTTG ₁ CAAG ₁ CT-5'
114 (114)	5'-TCG ₁ AACG ₁ TTCG ₁ -M-G ₁ CTTG ₁ CAAG ₁ CT-5'
115 (115)	5'-TCG ₁ AACG ₁ TTCG ₁ -m-G ₁ CTTG ₁ CAAG ₁ CT-5'
116 (116)	5'-TCG ₁ AACG ₁ TTCG ₁ -X ₂ -G ₁ CTTG ₁ CAAG ₁ CT-5'
117 (117)	5'-TCG ₁ AACG ₁ TTCG ₁ -X ₁ -G ₁ CTTG ₁ CAAG ₁ CT-5'
118 (118)	5'-Y ₁ CAGTCG ₂ TTCAG-X-GACTTG ₂ CTGACY ₁ -5'
119 (119)	5'-YCAGTCC ₂ TTCAG-X-GACTTC ₂ CTGACY-5'
120 (120)	5'-poCAGTCG ₂ TTCAG-X-GACTTG ₂ CTGACpo-5'
121 (121 y 22)	5'-CAGTCG ₂ TTCAG-Y ₂ -TCTTG ₁ CTGTCT-5'
122 (122 y 186)	5'-TCG ₁ AACG ₁ TTC ₀ G ₂ -Y ₂ -CTTG ₂ CTGACTTG ₁ CT-5'
123 (123)	5'-TCAGTCG ₁ TTAC-X-CATTG ₁ CTGACT-5'
124 (124)	5'-TCTGTCG ₁ TTAG-X-GATTG ₁ CTGTCT-5'
125 (125)	5'-TCTGTCG ₁ TTTT-X- TTTTG ₁ CTGTCT-5'
126 (126)	5'-TCTGTCG ₁ TTGT-X-TGTTG ₁ CTGTCT-5'
127 (127 y 186)	5'-TCG ₁ AACG ₁ TTC ₀ G ₂ -Y ₂ -CTTG ₂ CTGACTTG ₁ CT-5'
128 (128)	5'-TCG ₁ AACG ₁ oTTCG ₁ -Z-G ₁ CTT ₀ G ₁ CAAG ₁ CT-5'
129 (129)	5'-TCG ₁ AACG ₁ TTCG ₁ -X ₂ -G ₁ CTTG ₁ CAAG ₁ CT-5'

ES 2 539 353 T3

Seq. ID. No./Compuesto No.	Secuencia y Modificaciones
130 (130 y 177)	5'-TCG ₁ AACG ₁ TTC ₀ G-Y ₂ -CTTG ₂ CTGApmCTTG ₁ CT-5'
131 (131 y 187)	5'-TCG ₁ AACG ₁ TTC ₀ <u>G</u> -Y ₂ -CTTG ₂ CTGApmCpmTTG ₁ CT-5'
132 (132 y 180)	5'-TCG ₁ TCG ₁ TTTTT-Y ₃ -TCTTG ₁ CTGTCT-5'
133 (133 y 181)	5'-TCG ₁ TCG ₁ TTTTT-Y ₃ -TCTTG ₁ CTGT <u>C</u> TTCCCT-5'
134 (134)	5'-TCG ₂ TCG ₂ TTdUY ₃ -X ₃ -Y ₃ dUTT ₂ G ₂ CTG ₂ CT-5'
135 (135)	5'-TCG ₁ AACG ₁ 0TTCG ₁ -X ₃ -G ₁ CTT0G ₁ CAAG ₁ CT-5'
136 (136 y 194)	5'-TCTGTCG ₁ TTAC-Y ₃ -CATTG ₁ CTGYTTG ₁ CT-5'
137 (137 y 195)	5'-TCTGTCG ₁ TTGT-Y ₃ -TGTTG ₁ CTGYTTG ₁ CT-5'
138 (139 y 194)	5'-TCAGTCG ₁ TTCT-Y ₃ -CATTG ₁ CTGYTTG ₁ CT-5'
139 (139 y 188)	5'-TCG ₁ AACG ₁ TTCG ₁ -Y ₃ -CATTG ₁ CTGT <u>C</u> TTG ₁ CT
140 (140 y 178)	5'-TCG ₁ AACG ₁ TTCG ₁ -Y ₃ -TGTTG ₁ CTGT <u>C</u> TTG ₁ CT
141 (141 y 189)	5'-TCTGTCG ₁ TTAC-Y ₃ -TGTTG ₁ CTG <u>U</u> CTTG ₁ CT-5'
142 (142 y 190)	5'-TCTGTCG ₁ TTGT-Y ₃ -AGTTG ₁ CTG <u>U</u> CTTG ₁ CT-5'
143 (143 y 191)	5'-TCAGTCG ₁ TTAG-Y ₃ -CATTG ₁ CTG <u>U</u> CTTG ₁ CT-5'
144 (144)	5'-TCAGTCG ₁ TTAC-X-CATTG ₁ CTGACT-5'
145 (145)	5'-TCTGTCG ₁ TTAG-X-GATTG ₁ CTGTCT-5'
146 (146)	5'-TCTGTCG ₁ TTTT-X-TTTTG ₁ CTGTCT-5'
147 (147)	5'-TCTGTCG ₁ TTGT-X-TGTTG ₁ CTGTCT-5'
148 (147)	5'-Y ₁ CAGTCG ₂ TTCAG-X-GACTTG ₂ CTGACY ₁ -5'
149 (149)	5'-TCAGTCG ₁ TTACY ₁ -X ₃ -Y ₁ CATTG ₁ CTGACT-5'
154 (150)	5'-TCTGTCG ₁ TTAGY ₁ -X ₃ -Y ₁ GATTG ₁ CTGTCT-5'
151 (151)	5'-TCTGTCG ₁ TTTTY ₁ -X ₃ -Y ₁ TTTTG ₁ CTGTCT-5'
152 (152)	5'-TCTGTCG ₁ TTGTY ₁ -X ₃ -Y ₁ TGTTG ₁ CTGTCT-5'
153 (153)	5'-TCG ₁ AACG ₁ 0TTCG ₁ -Z-G ₁ CTT0G ₁ CAAG ₁ CT-5'
154 (154)	5'-TCG ₁ AACG ₁ TTCG ₁ -X ₂ -G ₁ CTTG ₁ CAAG ₁ CT-5'
155 (155)	5'-TCG ₁ TACG ₁ TACG ₁ -X ₁ -G ₁ CATG ₁ CATG ₁ CT-5'

Seq. ID. No./Compuesto No.	Secuencia y Modificaciones
156 (156)	5'-TCG ₁ TACG ₁ TACG ₁ -X ₃ -G ₁ CATG ₁ CATG ₁ CT-5'
157 (157)	5'-TCG ₁ TACG ₁ TACG ₁ -X-G ₁ CATG ₁ CATG ₁ CT-5'
158 (158 y 29)	5'-CAGTCG ₂ TTCAG-Y ₂ -TCTTG ₁ CTGTCT-5'
159 (159 y 179)	5'-TAGTCG ₁ TTTTT-X-TTTTTG ₁ CGTAT-5'
160 (160)	5'-TCTGTCG ₁ TTCT-Z-TCTTG ₁ CTGTCT-5'
161 (161)	5'-TCTGTCG ₁ TTCT-M-TCTTG ₁ CTGTCT-5'
162 (162)	5'-TCTGTCG ₁ TTCT-L ₂ -TCTTG ₁ CTGTCT-5'
163 (163)	5'-TCG ₁ AACG ₁ oTTCG ₁ -Z-G ₁ CTToG ₁ CAAG ₁ CT-5'
164 (164)	5'-TCG ₁ AACG ₁ TTCG ₁ -X ₂ -G ₁ CTTG ₁ CAAG ₁ CT-5'
165 (165)	5'-TCG ₁ AACG ₁ TTCG ₁ -m-G ₁ CTTG ₁ CAAG ₁ CT-5'
166 (166)	5'-TCG ₁ AACG ₁ ToTCOG-m-GoCToTG ₁ CAAG ₁ CT-5'
167 (167)	5'-TCG ₁ AACG ₁ dUdUCoG-M-GCodUdUG ₁ CAAG ₁ CT-5'
168 (168)	5'-TCG ₁ TCG ₁ ACG ₁ AT-X-TAG ₁ CAG ₁ CTG ₁ CT-5'
169 (169)	5'-TCG ₁ ATCG ₁ ATCG ₁ -X-G ₁ CTAG ₁ CTAG ₁ CT-5'

G₁ = 7-deaza-dG; G₂ = AraG; G₃ = 7-deaza-araG; A/G/C/U = 2'-O-metilribonucleótidos; dU = U₁ = 2'-desoxi-U; o = unión fosfodiéster; po = 5' -mono-fosfato; ps = unión 5' fosforotioato; pm = metil fosfonato (unión no iónica); L = conector 1,5-pentanodiol; L = 1,2-didesoxiribosa; L₁ = conector trietilen glicol; L₂ = conector tetraetilen glicol; L₃ = conector hexaetilen glicol M = conector cis,cis-1,3,5-ciclohexanotriol; m = conector cis,trans-1,3,5-ciclohexanotriol; X = conector glicerol; X₁ = conector 1,2,4-butanotriol; X₂ = conector ácido 1,3,5-tris(2-hidroxietil)cianúrico; X₃ = conector isobutanotriol; Y = conector 1,3-propanodiol, Y₁ = conector 1,2-etilendiol; Y₂ = conector 1,4-butanodiol; Y₃ = conector 1,5-pentandiol; Z = conector 1,3,5-pentanotriol.

Los agonistas de TLR9 ejemplares de la Tabla I se ensayaron para actividad inmuno estimuladora en células HEK293 que expresan TLR9, como se describe en el Ejemplo 2. Los resultados mostrados en la Figura 3A, 3B, 3C, 3D, y 3E demuestran que las modificaciones químicas específicas a los oligonucleótidos unidos 3'-3' alterarán su perfil de activación de NF-kB mediada por TLR9 18 horas después de la administración. Más generalmente, estos datos demuestran que las modificaciones químicas específicas a los oligonucleótidos unidos 3'-3' pueden usarse para incrementar o disminuir la activación de NF-kB.

Los agonistas de TLR9 ejemplares de la Tabla I se ensayaron para actividad inmuno estimuladora en el ensayo de PBMC humana para IL-12, IL-10, IL-8, IL-6, IFN-α, IP-10, MIP-1α, MIP-1β, IL-1Rα, IL-2R, y MCP-1, como se describe en el Ejemplo 3. Los resultados mostrados en las Figuras 4A a 4FF demuestran que las modificaciones químicas específicas a los oligonucleótidos unidos 3'-3' alterarán su perfil de activación de IL-12, IL-10, IL-8, IL-6, IFN-α, IP-10, MIP-1α, MIP-1β, IL-1Rα, IL-2R, y/o MCP-1 mediada por TLR9 en PBMC humanas. Más generalmente, estos datos demuestran que las modificaciones químicas específicas a los oligonucleótidos unidos 3'-3' pueden usarse para incrementar o disminuir la activación de IL-12, IL-10, IL-8, IL-6, IFN-α, IP-10, MIP-1α, MIP-1β, IL-1Rα, IL-2R, y MCP-1.

Los agonistas de TLR9 ejemplares de la Tabla I se ensayaron para actividad inmuno estimuladora en los ensayos de pDC humana para IL-12, IL-6, IFN-α, IP-10, MIP-1α, MIP-1β, y TNFα, como se describe en el Ejemplo 3. Los resultados mostrados en las Figuras 5A y 5B demuestran que las modificaciones químicas específicas a los oligonucleótidos unidos 3'-3' alterarán su perfil de activación inmune mediada por TLR9 en pDC humanas. Más generalmente, estos datos demuestran que las modificaciones químicas específicas a los oligonucleótidos unidos 3'-3' pueden usarse para incrementar o disminuir la activación de IL-12, IL-6, IFN-α, IP-10, MIP-1α, MIP-1β, y TNFα.

5 Los agonistas de TLR9 ejemplares de la Tabla I se ensayaron para actividad inmuno estimuladora en el ensayo de proliferación de células B humanas, como se describe en el Ejemplo 4. Los resultados mostrados en las Figuras 6A, 6B, 6C, 6D, 6E y 6F demuestran que las modificaciones químicas específicas a los oligonucleótidos unidos 3'-3' alterarán su actividad de proliferación de células B mediada por TLR9 y que este perfil de activación puede ser dependiente de la dosis dependiendo de la modificación química. Más generalmente, estos datos demuestran que las modificaciones químicas específicas a los oligonucleótidos unidos 3'-3' pueden usarse para regular la proliferación de células B.

10 Los agonistas de TLR9 ejemplares de la Tabla I se ensayaron para actividad inmuno estimuladora *in vivo* en ratones C57Bl/6 y BALB/c, como se describe en el Ejemplo 5. Los resultados mostrados en las Figuras 7A, 7B, 7D, 7E y 8F demuestran que las modificaciones químicas específicas a los oligonucleótidos unidos 3'-3' alterarán su perfil de activación inmune mediada por TLR9 *in vivo* en modelos de ratón. Más generalmente, estos datos demuestran que las modificaciones químicas específicas a los oligonucleótidos unidos 3'-3' pueden alterar las concentraciones de citoquinas y/o quimioquinas *in vivo*, lo que encontrará aplicación en muchas enfermedades.

15 La invención describe agonistas de TLR9 sintéticos basados en oligonucleótido. Tomando como base determinadas modificaciones químicas a la base, azúcar, unión o conector, los agonistas de TLR9 pueden poseer una estabilidad incrementada cuando se asocian y/o forman dúplex con otras de las moléculas agonistas de TLR9, mientras retienen un extremo 5' accesible.

Los conectores no nucleotídicos incluyen, pero no están limitados a, los listados en la Tabla II.

Tabla II: Conectores no Nucleotídicos Representativos

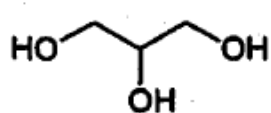
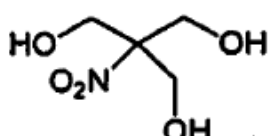
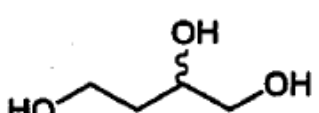
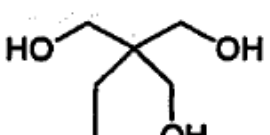
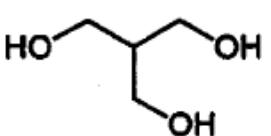
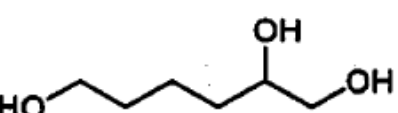
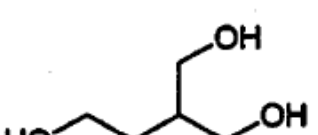
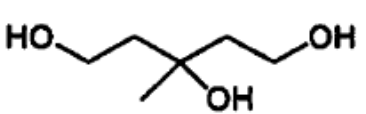
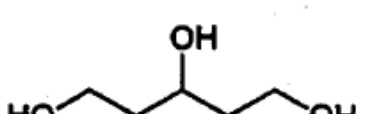
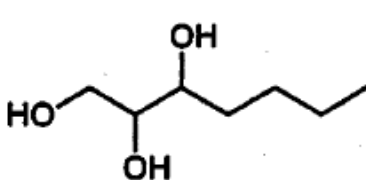
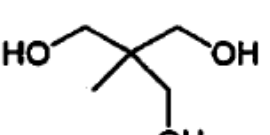
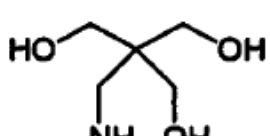
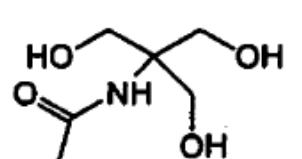
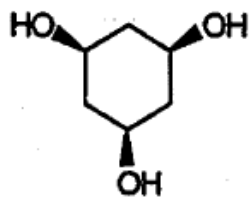
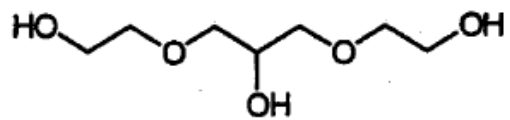
 Glicerol (1,2,3-Propanetriol)	 1,1,1-Tris(hidroximetil)nitrometano
 1,2,4-Butanetriol	 1,1,1-Tris(hidroximetil)propano
 2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol	 1,2,6-Hexanetriol
 2-(hidroximetil)-1,4-butanodiol	 3-Metil-1,3,5-pentanotriol
 1,3,5-Pentanotriol	 1,2,3-Heptanotriol
 1,1,1-Tris(hidroximetil)etano	 2-Amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol
	 N-[Tris(hidroximetil)metil]acrilamida

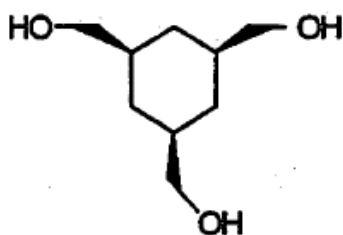
Tabla II: Continuación



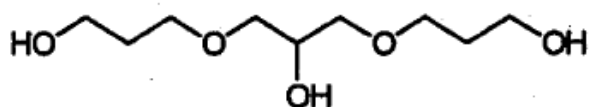
cis-1,3,5-Ciclohexanotriol



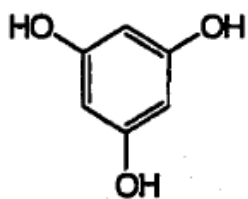
1,3-Di(hidroxi)etoxi-2-hidroxi-propano



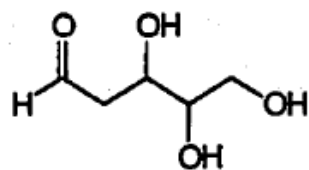
cis-1,3,5-Tri(hidroxi)metilciclohexano



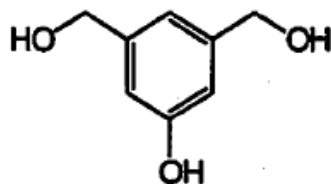
1,3-Di(hidroxi)propoxi-2-hidroxi-propano



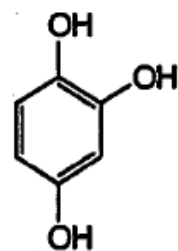
1,3,5-Trihidroxil-benceno



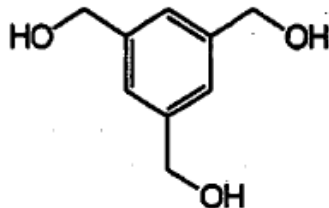
2-Desoxi-D-ribosa



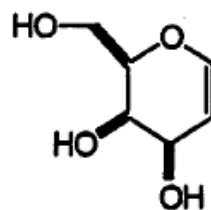
3,5-Di(hidroxi)metilfenol



1,2,4-Trihidroxil-benceno

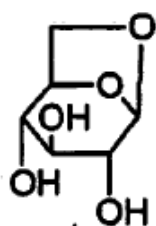


1,3,5-Tri(hidroxi)metilbenceno

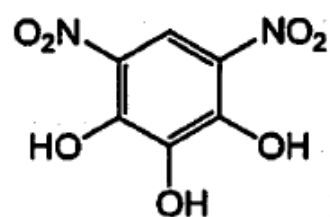


D-Galactal

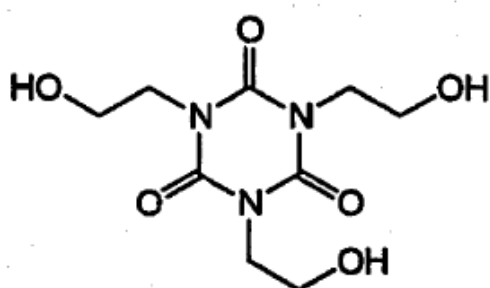
Tabla II: Continuación



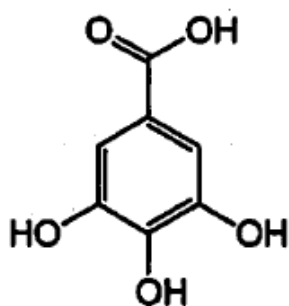
1,6-anhidro- β -D-Glucosa



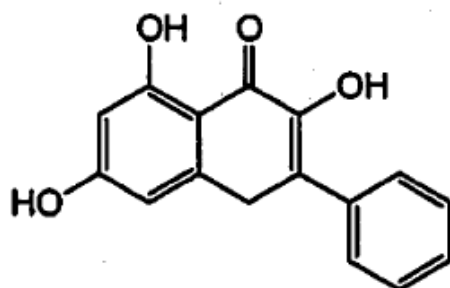
4,6-Nitropirogalol



Ácido 1,3,5-Tris(2-hidroxietil)-Cianúrico



Ácido gálico



3,5,7-Trihidroxiflavona

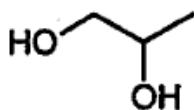
Tabla II: Continuación



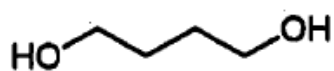
Etilen glicol



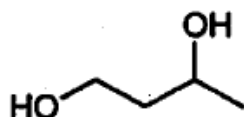
1,3-Propanodiol



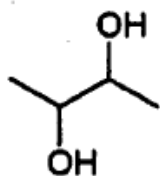
1,2-Propanodiol



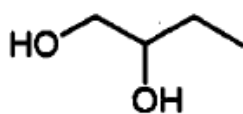
1,4-Butanodiol



1,3-Butanodiol



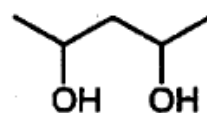
2,3-Butanodiol



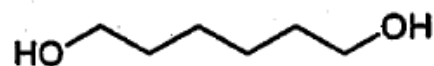
1,4-Butanodiol



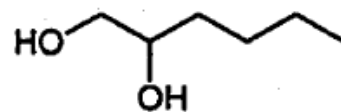
1,5-Pentanodiol



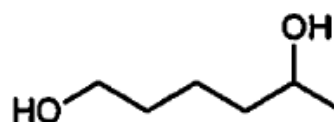
2,4-Pentanodiol



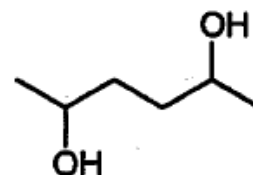
1,6-Hexanodiol



1,2-Hexanodiol



1,5-Hexanodiol



2,5-Hexanodiol

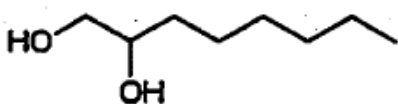
Tabla II: Continuación



1,7-Heptanodiol



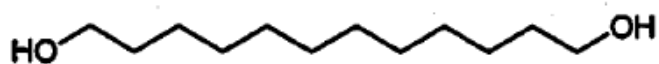
1,8-Octanodiol



1,2-Octanodiol



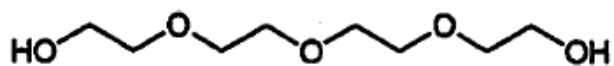
1,9-Nonanodiol



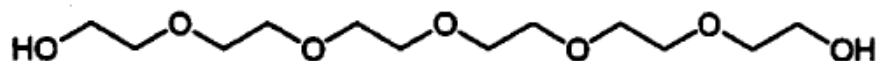
1,12-Dodecanodiol



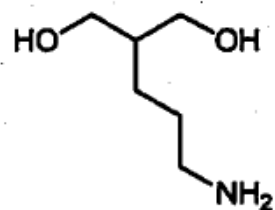
Trietilen glicol



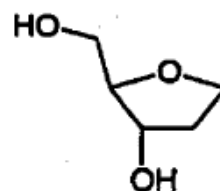
Tetraetilen glicol



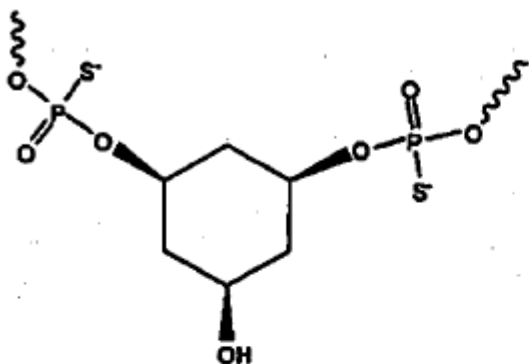
Hexaetilen glicol



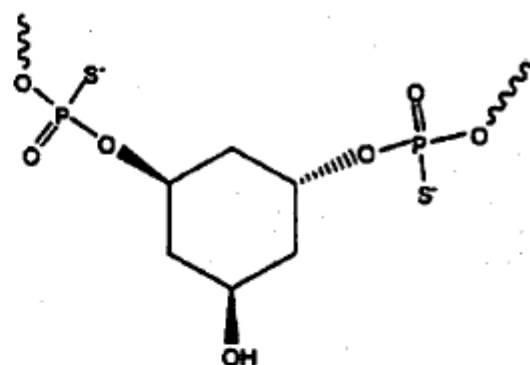
2-(1-Aminopropil)-1,3-propanodiol



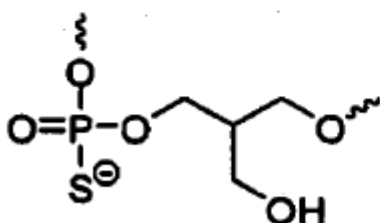
1,2-Didesoxiribosa



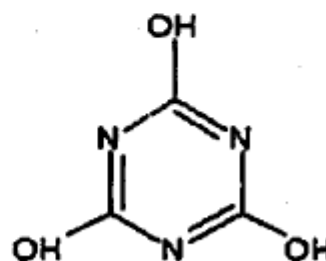
Conector cis,cis-ciclohexanotriol



Conector cis,trans-ciclohexanotriol



1,3,4-Isobutanotriol



Ácido Cianúrico

En un primer aspecto, la invención proporciona el compuesto inmuno modulador 5'-TCG₂TCG₂TTU₁Y-M-YU₁TTG₂CTG₂CT-5' [5'-SEQ ID NO: 12-3'-M-3'-SEQ ID NO: 12-5']; en el que G₂ = AraG; U₁ = 2'-desoxi-U; M = conector cis,cis-1,3,5-ciclohexanotriol; Y = conector 1,3-propanodiol.

- 5 En un segundo aspecto, la invención proporciona una composición tal como una formulación farmacéutica que comprende el compuesto inmuno modulador según la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- El compuesto activo se incluye en el vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable en una cantidad suficiente para administrar a un paciente una cantidad farmacéuticamente efectiva sin causar efectos tóxicos serios en el paciente tratado. El intervalo de dosificación efectiva de los derivados farmacéuticamente aceptables puede calcularse tomando como base el peso del compuesto parental que se va a administrar, o por otros medios conocidos para los expertos en la técnica. Si el derivado presenta actividad en sí mismo, la dosificación efectiva puede estimarse como anteriormente usando el peso del derivado, o por otros medios conocidos para los expertos en la técnica.
- 10

- La invención también proporciona una vacuna que comprende una formulación farmacéutica según la invención, y que además comprende un antígeno. Un antígeno es una molécula que incita una respuesta inmune específica. Dichos antígenos incluyen, sin limitación, proteínas, péptidos, ácidos nucleicos, carbohidratos y complejos o combinaciones de cualquiera de los mismos. Cualquiera de dichos antígenos puede unirse opcionalmente a una proteína o péptido inmunogénico, tal como hemocianina de lapa (KLH), subunidad B de la toxina del cólera, o cualquier otra proteína vehicular inmunogénica.
- 15

- Las vacunas según la invención pueden incluir además cualquiera de la plétora de adyuvantes conocidos, incluyendo, sin limitación, adyuvante completo de Freund, Hemocianina de Lapa (KLH), monofosforil lípido A (MPL), alúmina, y saponinas, incluyendo QS-21, imiquimod, R848, agonistas de TLR o combinaciones de éstos.
- 20

- En un tercer aspecto, la invención proporciona un compuesto según la invención para uso en un método para generar una respuesta inmune en un individuo. La generación de una respuesta inmune mediada por TLR9 en un individuo puede comprender administrar al individuo un compuesto, formulación farmacéutica o vacuna según la
- 25

invención. En algunas realizaciones, el individuo es un mamífero. En realizaciones preferidas, el compuesto, formulación farmacéutica o vacuna se administra a un individuo que necesita una estimulación inmune.

La administración de un compuesto, formulación farmacéutica o vacuna según la invención puede ser por cualquier ruta adecuada, incluyendo, sin limitación, parenteral, oral, intratumoral, sublingual, transdérmica, tópica, intranasal, aerosol, intraocular, intratraqueal, intrarectal, mucosal, vaginal, por pistola de genes, parche dérmico o en gotas oculares o forma de lavado bucal. La administración del compuesto, formulación farmacéutica o vacuna puede llevarse a cabo usando procedimientos conocidos a dosificaciones y durante periodos de tiempo efectivos para reducir los síntomas o marcadores sucedáneos de la enfermedad. Cuando se administra sistémicamente, el compuesto, formulación farmacéutica o vacuna se administra preferiblemente a una dosificación suficiente para conseguir un nivel sanguíneo de un compuesto según la invención de aproximadamente 0,0001 micromolar a aproximadamente 10 micromolar. Para la administración localizada, pueden ser efectivas concentraciones mucho menores que éstas, y pueden tolerarse concentraciones mucho más altas sin efectos tóxicos serios. Preferiblemente, una dosificación total de un compuesto según la invención varía de aproximadamente 0,001 mg por paciente por día a aproximadamente 200 mg por kg de peso corporal por día. Puede ser deseable administrar simultáneamente, o secuencialmente una cantidad terapéuticamente efectiva de una o más de las composiciones terapéuticas de la invención a un individuo como un único episodio de tratamiento.

En determinadas realizaciones preferidas, un compuesto, formulación farmacéutica o vacuna según la invención se co-administra o administra en combinación con otro agente, incluyendo sin limitación anticuerpos, agentes citotóxicos, alergenicos, antibióticos, oligonucleótidos antisentido, ARNsi, aptámeros, ribozimas, terapias dirigidas, inhibidores de quinasa, péptidos, proteínas, vectores de terapia génica, vacunas de ADN, y/o adyuvantes para aumentar la especificidad o magnitud de la respuesta inmune.

El compuesto según la invención es útil para el tratamiento profiláctico o terapéutico de una enfermedad humana o animal. Por ejemplo, el compuesto es útil para aplicaciones de vacuna pediátrica o veterinaria. El compuesto también es útil para estudios de modelos del sistema inmune.

En un cuarto aspecto, la invención proporciona un compuesto según la invención para uso en un método para tratar terapéuticamente a un individuo que tiene una enfermedad o trastorno en el que sería beneficiosa la modulación de una respuesta inmune. Tratar terapéuticamente a un paciente que tiene una enfermedad o trastorno puede comprender administrar al paciente un compuesto, formulación farmacéutica o vacuna según la invención. En varias realizaciones, la enfermedad o trastorno que se va a tratar es cáncer, un trastorno autoinmune, enfermedad infecciosa, inflamación de las vías aéreas, trastornos inflamatorios, alergia, asma o una enfermedad causada por un patógeno o alérgeno. Los patógenos incluyen por ejemplo bacterias, parásitos, hongos, virus, viroides, y priones. La administración se lleva a cabo como se describe para el tercer aspecto de la invención.

En un quinto aspecto, la invención proporciona un compuesto según la invención para uso en un método para tratar profilácticamente a un individuo que tiene una enfermedad o trastorno en el que sería beneficiosa la modulación de una respuesta inmune. Prevenir una enfermedad o trastorno puede comprender administrar al paciente un compuesto, formulación farmacéutica o vacuna según la invención. En varias realizaciones, la enfermedad o trastorno que se va a prevenir es cáncer, un trastorno autoinmune, inflamación de las vías aéreas, trastornos inflamatorios, enfermedad infecciosa, alergia, asma o una enfermedad causada por un patógeno. Los patógenos incluyen, sin limitación, bacterias, parásitos, hongos, virus, viroides, y priones. La administración se lleva a cabo como se describe para el tercer aspecto de la invención.

El compuesto, formulación farmacéutica o vacuna según la invención puede co-administrarse o administrarse en combinación con cualquier otro agente útil para prevenir o tratar la enfermedad o afección que no suprima el efecto inmuno estimulador del compuesto, formulación farmacéutica o vacuna según la invención. El agente útil para prevenir o tratar la enfermedad o afección incluye, pero no está limitado a, vacunas, antígenos, anticuerpos, agentes citotóxicos, alergenicos, antibióticos, oligonucleótidos antisentido, agonistas de TLR, inhibidores de quinasa, péptidos, proteínas, vectores de terapia génica, vacunas de ADN y/o adyuvantes para aumentar la especificidad o magnitud de la respuesta inmune, o moléculas co-estimuladoras tales como citoquinas, quimioquinas, ligandos de proteína, factores trans-activadores, péptidos y péptidos que comprenden aminoácidos modificados. Por ejemplo, en la prevención y/o tratamiento del cáncer, se contempla que el compuesto, formulación farmacéutica o vacuna según la invención puede co-administrarse o administrarse en combinación con un compuesto quimioterapéutico o un anticuerpo monoclonal. Los agentes quimioterapéuticos preferidos incluyen, sin limitación Gemcitabina metotrexato, vincristina, adriamicina, cisplatino, cloroetilnitrosoureas que no contienen azúcar, 5-fluorouracilo, mitomicina C, bleomicina, doxorubicina, dacarbazina, Taxol®, fragilina, Meglamina GLA, valrubicina, carmustina y poliferposán, MMI270, BAY 12-9566, RAS inhibidor de farnesil transferasa, inhibidor de farnesil transferasa, MMP, MTA/LY231514, LY264618/Lometexol, Glamolec, CI-994, TNP-470, Hicamina/Topotecán, PKC412, Valspodar/PSC833, Novantrone®/Mitoxantrona, Metaret/Suramina, Batimastat, E7070, BCH-4556, CS-682, 9-AC, AG3340, AG3433, Incel/VX-710, VX-853, ZD0101, ISI641, ODN 698, TA 2516/Marmistat, BB2516/Marmistat, CDP 845, D2163, PD183805, DX8951 f, Lemonal DP 2202, FK 317, imatinib mesilato/Gleevec®, Picibanil/OK-432, AD 32/Valrubicina, Metastron®/derivado de estroncio, Temodal/Temozolomida, Evacet/doxorubicina liposomal, Yewtaxan/Paclitaxel, Taxol®/Paclitaxel, Xeloda/Capecitabina, Furtulón/Doxifluridina, Ciclopax/paclitaxel oral, Taxoide Oral, SPU-077/Cisplatino, HMR 1275/Flavopiridol, CP-358 (774)/EGFR, CP-609 (754)/inhibidor del oncogén

RAS, BMS-182751/platino oral, UFT™ (Tegafur/Uracilo), Ergamisol®/Levamisol, Eniluracil/776C85/5FU potenciador, Campto/Levamisol, Camptosar®/Irinotecán, Tumodex/Ralitrexed, Leustatin®/Cladribina, Paxex/Paclitaxel, Doxil®/doxorubicina liposomal, Caelix®/doxorubicina liposomal, Fludara®/Fludarabina, Farmarubicina/Epirubicina, DepoCyt®, ZD 1839, LU 79553/Bis-Naftalimida, LU 103793/Dolastatina, Caetix®/doxorubicina liposomal, 5 Gemzar®/Gemcitabina, ZD 0473/Anormed®, YM 116, semillas de yodo, inhibidores de CDK4 y CDK2, inhibidores de PARP, D4809/Dexifosamida, Ifes/Mesnex®/Ifosamida, Vumon®/Tenipósido, Paraplatin®/Carboplatino, Plantinol/cisplatino, Vepesido/Etopósido, ZD 9331, Taxotere®/Docetaxel, profármaco de guanina arabinósido, Análogo de Taxano, nitrosoureas, agentes alquilantes tales como melfelán y ciclofosfamida, Aminoglutetimida, Asparaginasa, Busulfán, Carboplatino, Clorombucilo, Citarabina HCl, Dactinomicina, Daunorubicina HCl, 10 Estramustina fosfato sodio, Etopósido (VP16-213), Floxuridina, Fluorouracilo (5-FU), Flutamida, Hidroxiurea (hidroxicarbamida), Ifosfamida, Interferón Alfa-2a, Alfa-2b, Acetato de Leuprolido (análogo del factor de liberación de LHRH), Lomustina (CCNU), Mecloretamina HCl (mostaza de nitrógeno), Mercaptopurina, Mesna, Mitotano (o.p'-DDD), Mitoxantrona HCl, Octreótido, Plicamicina, Procarbazona HCl, Estreptozocina, Citrato de tamoxifeno, Tioguanina, Tiotepa, Sulfato de vinblastina, Amsacrina (m-AMSA), Azacitidina, Eritropoyetina, Hexametilmelamina (HMM), 15 Interleuquina 2, Mitoguazona (metil-GAG; metil glyoxal bis-guanilhidrazona; MGBG), Pentostatina (2'desoxicoformicina), Semustina (metil-CCNU), Tenipósido (VM-26) y Sulfato de vindesina. Los anticuerpos monoclonales preferidos incluyen, pero no están limitados a, Panorex® (Glaxo-Wellicome), Rituxan® (IDEC/Genentech/Hoffman la Roche), Mylotarg® (Wyeth), Campath® (Millennium), Zevalin® (IDEC y Schering AG), Bexxar® (Corixa/GSK), Erbitux® (Imclone/BMS), Avastin® (Genentech) Herceptin® (Genentech/Hoffman la Roche), 20 Tarceva® (OSI Pharmaceuticals/Genentech).

Alternativamente, el agente útil para prevenir o tratar la enfermedad o afección puede incluir vectores de ADN que codifican antígeno o alérgeno. En estas realizaciones, el compuesto, formulación farmacéutica o vacuna según la invención puede actuar de varias maneras como adyuvantes y/o para producir efectos inmunomoduladores directos.

Se pretende que los ejemplos siguientes ilustren adicionalmente determinadas realizaciones preferidas de la invención. Los compuestos que no están englobados por el contenido de materia de las reivindicaciones se describen sólo para propósitos comparativos.

Ejemplo 1:

Síntesis de compuestos basados en oligonucleótido que contienen restos inmuno estimuladores

Las entidades químicas según la invención se sintetizaron en una escala 1 µmol a 0,1 mM usando un sintetizador automatizado de ADN (OligoPilot II, AKTA, (Amersham) y/o Expedite 8909 (Applied Biosystem)), según los procedimientos de síntesis lineal o síntesis paralela mostrados en las Figuras 1 y 2.

5'-DMT dA, dG, dC y T fosforamidas se adquirieron en Proligo (Boulder, CO). 5'-DMT 7-deaza-dG y araG fosforamidas se obtuvieron de Chemgenes (Wilmington, MA). El soporte sólido del conector DiDMT-glicerol se obtuvo de Chemgenes. 1-(2'-desoxi-β-D-ribofuranosil)-2-oxo-7-deaza-8-metil-purina amidita se obtuvo de Glen Research (Sterling, VA), 2'-O-metilribonucleósido amiditas se obtuvieron de Promega (Obispo, CA). Todos los compuestos según la invención se modificaron el núcleo con fosforotioato.

Todas las nucleósido fosforamidas se caracterizaron por espectros de RMN de ³¹P y ¹H. Los nucleósidos modificados se incorporaron en sitios específicos usando ciclos de acoplamiento normales recomendados por el proveedor. Después de la síntesis, los compuestos se desprotegeron usando hidróxido de amonio concentrado y se purificaron por HPLC de fase reversa, destitilación, seguido de diálisis. Los compuestos purificados como forma de sal de sodio se liofilizaron antes del uso. La pureza se ensayó por CGE y MALDI-TOF MS. Los niveles de endotoxina se determinaron por ensayo LAL y eran menores de 1,0 EU/mg.

Ejemplo 2:

Condiciones y Reactivos de Cultivo Celular

45 Las células HEK293 o HEK293XL que expresan TLR9 de ratón (Invivogen, San Diego, CA) se cultivaron en placas de 48 pocillos en 250 µl/pocillo de DMEM suplementado con 10% de FBS inactivado con calor en un incubador con 5% CO₂. Al 80% de confluencia, los cultivos se transfectaron transitoriamente con 400 ng/ml de plásmido informador SEAP (forma secretada de fosfatasa alcalina embrionaria humana) (pNifty2-Seap) (Invivogen) en presencia de 4 µl/ml de lipofectamina (Invitrogen, Carlsbad, CA) en medio de cultivo. El ADN plasmídico y la lipofectamina se 50 diluyeron separadamente en medio sin suero y se incubaron a temperatura ambiente durante 5 minutos. Después de la incubación, el ADN y la lipofectamina diluidos se mezclaron y las mezclas se incubaron a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se añadieron alícuotas de 25 µl de la mezcla ADN/lipofectamina que contiene 100 ng de ADN plasmídico y 1 µl de lipofectamina a cada pocillo de la placa de cultivo celular, y los cultivos se continuaron durante 4 horas.

55

Inducción de citoquinas por compuestos ejemplares de la Tabla I en células HEK293 que expresan TLR9 de ratón

Después de la transfección, el medio se reemplazó por medio de cultivo fresco, se añadieron los compuestos ejemplares de la Tabla I a los cultivos a concentraciones de 0, 0,1, 0,3, 1,0, 3,0, ó 10,0 µg/ml, y los cultivos se continuaron durante 18 horas. Al final del tratamiento con los compuestos, se determinaron los niveles de NF-κB usando el ensayo SEAP (forma secretada de fosfatasa alcalina embrionaria humana) según el protocolo del fabricante (Invivogen). Brevemente, se tomaron 30 µl del sobrenadante del cultivo de cada tratamiento y se incubó con sustrato p-nitrofinil fosfato y el color amarillo generado se midió con un lector de placas a 405 nm (Putta MR et al, Nucleic Acids Res., 2006, 34:3231-8).

Ejemplo 3:

Inducción de citoquinas por compuestos ejemplares de la Tabla I en PBMC humanas, pDC humanas, y esplenocitos de ratón

Aislamiento de PBMC Humanas

Se aislaron células mononucleares de sangre periférica (PBMC) de sangre de voluntarios sanos recién extraída (CBR Laboratories, Boston, MA) por el método de centrifugación en gradiente de densidad Ficoll (Histopaque-1077, Sigma).

Aislamiento de pDC Humanas

Se aislaron células dendríticas plasmacitoides (pDC) humanas de PBMC de sangre de voluntarios humanos sanos recién obtenida por selección positiva usando los kits de aislamiento celular BDCA4 (Miltenyi Biotec) según las instrucciones del fabricante.

Aislamiento de esplenocitos de ratón

Se plaquearon PBMC humanas en placas de 48 pocillos usando 5×10^6 células/ml. Se plaquearon pDC humanas en placas de 96 pocillos usando 1×10^6 células/ml. Los compuestos ejemplares de la Tabla I disueltos en DPBS (pH 7,4; Mediatech) se añadieron a los cultivos celulares a dosis de 0, 0,1, 0,3, 1,0, 3,0, ó 10,0 µg/ml. Las células se incubaron a 37°C durante 24 horas y los sobrenadantes se recogieron para ensayos multiplex luminex o ELISA. En determinados experimentos, los niveles de IFN-α, IL-6, y/o IL-12 se midieron por ELISA en sandwich. Los reactivos requeridos, incluyendo citoquinas, anticuerpos y estándares, se adquirieron en PharMingen.

Multiplex Luminex de Citoquinas

En determinados experimentos, los niveles de IL-1Rα, IL-6, IL-10, IL-12, IFN-α, IFN-γ, MIP-1α, MIP-β, MCP-1, e IL-12p40p70 en los sobrenadantes de los cultivos se midieron por ensayos multiplex Luminex, que se realizaron usando los kits de ensayo multiplex de citoquinas humanas Biosource en un instrumento Luminex 100 y los datos se analizaron usando software StarStation suministrado por Applied Cytometry Systems (Sacramento, CA).

Activación de Células Inmunes Humanas.

Se aislaron células dendríticas plasmacitoides (pDC) humanas de PBMC de sangre humana sana recién obtenida y se cultivaron con 50 µg/ml de agonistas de TLR9 o control durante 24 hr. Las células se tiñeron con Abs conjugados fluorescentemente (CD123, CD80, CD86) y los datos se recogieron en un citómetro FC500 MPL. La intensidad media de fluorescencia de CD80 y CD86 en células CD123⁺ se analizó usando software FlowJo y se expresa como veces de cambio sobre PBS control.

Se aislaron células dendríticas mieloides (mDC) humanas de PBMC de sangre humana sana recién obtenida y se cultivaron con 50 µg/ml de agonistas de TLR9 o control durante 24 hr. Las células se tiñeron con Abs conjugados fluorescentemente (CD11c, CD80, CD40) y los datos se recogieron en un citómetro FC500 MPL. La intensidad media de fluorescencia de CD80 y CD40 en células CD11c⁺ se analizó usando software FlowJo y se expresa como veces de cambio sobre PBS control.

Ejemplo 4:

Ensayo de proliferación de células B humanas en presencia de compuestos ejemplares de la Tabla I

Se aislaron células B humanas de PBMC por selección positiva usando el Kit de Aislamiento de Células CD19 (Miltenyi Biotec, Auburn, CA) según las instrucciones del fabricante.

El medio de cultivo usado para el ensayo consistió en medio RPMI 1640 suplementado con 1,5 mM glutamina, 1 mM piruvato de sodio, 0,1 mM aminoácidos no esenciales, 50 µM 2-mercaptoetanol, 100 IU/ml mezcla penicilina-estreptomicina y 10% suero fetal bovino inactivado con calor.

- 5 Se estimuló un total de $0,5 \times 10^6$ células B por ml (es decir, $1 \times 10^5/200 \mu\text{l/pocillo}$) en placas de fondo redondo de 96 pocillos con diferentes concentraciones de compuestos ejemplares de la Tabla I en triplicado durante un periodo total de 68 horas. Después de 68 horas, las células se pulsaron con $0,75 \mu\text{Ci}$ de $[^3\text{H}]$ -timidina ($1\text{Ci} = 37 \text{ GBq}$; Perkin Elmer Life Sciences) en $20 \mu\text{l}$ de medio RPMI 1640 (sin suero) por pocillo y se recogieron 6-8 horas después. Las placas se recogieron usando un recolector de células en filtro y la incorporación radiactiva se determinó usando la técnica de centelleo líquido estándar. En algunos casos, la $[^3\text{H}]$ -T (cpm) correspondiente se convirtió en un índice de proliferación y se reportó como tal.

Ejemplo 5:

Secreción de citoquinas *in vivo* en modelo de ratón tratado con compuestos agonistas de TLR9

- 10 Se obtuvieron ratones C57BL/6 y ratones BALB/c, 5-6 semanas de edad, de Taconic Farms, Germantown, NY y se mantuvieron según los protocolos para animales aprobados por IACUC de Idera Pharmaceutical. Se inyectó a los ratones ($n=3$) subcutáneamente (s.c) compuestos inmuno moduladores individuales de la Tabla I a $0,25$ ó $1,0 \text{ mg/kg}$ (dosis única). Se recogió el suero por sangrado retro-orbital 2 horas después de la administración del compuesto inmuno modulador y se determinaron las concentraciones de IL-12, IL-10, IL-6, IP-10, KC, MCP1, MIG, MIP-1 α y
- 15 TNF- α por ensayos de ELISA en sandwich o multiplex Luminex. Los resultados se muestran en las Figuras 7A, 7B, 7C, 7D, 7E y 8F y demuestran que la administración *in vivo* de compuestos inmuno moduladores que contienen nuevas composiciones químicas genera perfiles únicos de citoquinas y quimioquinas. Todos los reactivos, incluyendo citoquinas, quimioquinas, anticuerpos y estándares se adquirieron en PharMingen. (San Diego, CA)

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Idera Pharmaceuticals, Inc.

5 <120> NUEVOS AGONISTAS SINTÉTICOS DE TLR9

<130> 725-1 T1

<150> US 60/953.251

10 <151> 01-08-2007

<150> US 60/983.601

<151> 30-10-2007

15 <150> US 60/987.151

<151> 12-11-2007

<150> US 61/015.292

<151> 20-12-2007

20 <160> 191

<170> PatentIn versión 3.5

25 <210> 1

<211> 11

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

30 <220>

<223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético

<220>

<221> base_modificada

35 <222> (3) .. (3)

<223> 7-deaza-dG

<220>

<221> base_modificada

40 <222> (7)..(7)

<223> 7-deaza-dG

<220>

<221> base_modificada

45 <222> (11)..(11)

<223> 7-deaza-dG

<400> 1

50 tcgtacgtac g 11

<210> 2

<211> 11

<212> ADN

55 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético

60 <220>

<221> base_modificada

<222> (7)..(7)

<223> AraG

65 <400> 2

tctgtcgttg t 11

<210> 3
 <211> 11
 5 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético

10 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (7)..(7)
 <223> AraG

15 <400> 3

tcagtcgtta c 11

20 <210> 4
 <211> 10
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

25 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético

<220>
 <221> base_modificada
 30 <222> (7)..(7)
 <223> AraG

<400> 4

35 tctgtcgtag 10

<210> 5
 <211> 9
 <212> ADN
 40 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético

45 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (3)..(3)
 <223> 7-deaza-dG

50 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (6) .. (6)
 <223> 7-deaza-dG

55 <400> 5

tcgtcgttt 9

60 <210> 6
 <211> 9
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 65 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético

<220>
 <221> base_modificada
 <222> (3)..(3)
 <223> 7-deaza-dG
 5
 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (6)..(6)
 <223> 7-deaza-dG
 10
 <400> 6
 tcgtcgttt 9
 15
 <210> 7
 <211> 11
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 20
 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético
 <220>
 <221> base_modificada
 25
 <222> (3) .. (3)
 <223> 7-deaza-dG
 <220>
 <221> base_modificada
 30
 <222> (7)..(7)
 <223> 7-deaza-dG
 <220>
 <221> base_modificada
 35
 <222> (11) .. (11)
 <223> 2'-O-metilribonucleótido
 <400> 7
 40 tcgaacgttc g 11
 <210> 8
 <211> 8
 <212> ADN
 45
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético
 50
 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (3)..(3)
 <223> 7-deaza-dG
 55
 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (6)..(6)
 <223> 7-deaza-dG
 60
 <400> 8
 tcgtcgtt 8
 <210> 9
 65
 <211> 11
 <212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de molécula combinada ADN/ARN: Oligonucleótido sintético

5 <220>
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético

10 <220>
<221> base_modificada
<222> (7)..(7)
<223> AraG

15 <220>
<221> base_modificada
<222> (10)..(11)
<223> 2'-O-metilribonucleótido

20 <400> 9
tctgtcgttc u 11

25 <210> 10
<211> 11
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

30 <220>
<223> Descripción de molécula combinada ADN/ARN: Oligonucleótido sintético

35 <220>
<221> base_modificada
<222> (3)..(3)
<223> 7-deaza-dG

40 <220>
<221> base_modificada
<222> (6) .. (6)
<223> 7-deaza-dG

45 <220>
<221> base_modificada
<222> (10) .. (11)
<223> 2'-O-metilribonucleótido

50 <400> 10
tcgtcgtttu u 11

55 <210> 11
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

60 <220>
<223> Descripción de molécula combinada ADN/ARN: Oligonucleótido sintético

65 <220>
<221> base_modificada
<222> (3) .. (3)

<223> 7-deaza-dG
 <220>
 <221> base_modificada
 5 <222> (6)..(6)
 <223> 7-deaza-dG
 <220>
 <221> base_modificada
 10 <222> (9)..(9)
 <223> 2'-desoxi-U
 <400> 11
 15 tcgtcgttu 9
 <210> 12
 <211> 9
 <212> ADN
 20 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Descripción de molécula combinada ADN/ARN: Oligonucleótido sintético
 25 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético
 <220>
 <221> base_modificada
 30 <222> (3)..(3)
 <223> AraG
 <220>
 <221> base_modificada
 35 <222> (6)..(6)
 <223> AraG
 <220>
 <221> base_modificada
 40 <222> (9)..(9)
 <223> 2'-desoxi-U
 <400> 12
 45 tcgtcgttu 9
 <210> 13
 <211> 11
 <212> ADN
 50 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético
 55 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (6)..(6)
 <223> 7-deaza-dG
 60 <400> 13
 tagtcgttct c 11
 <210> 14
 65 <211> 11
 <212> ADN

<213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Descripción de molécula combinada ADN/ARN: Oligonucleótido sintético
 5 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético
 <220>
 10 <221> base_modificada
 <222> (3)..(3)
 <223> 2'-O-metilribonucleótido
 <220>
 15 <221> base_modificada
 <222> (8)..(8)
 <223> 7-deaza-dG
 <400> 14
 20 tcutgtcggt c 11
 <210> 15
 <211> 11
 25 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético
 30 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (3)..(3)
 <223> 7-deaza-dG
 35 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (6)..(6)
 <223> 7-deaza-dG
 40 <400> 15
 tcgtcgttt t 11
 45 <210> 16
 <211> 11
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 50 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético
 <220>
 <221> base_modificada
 55 <222> (3)..(3)
 <223> 7-deaza-dG
 <220>
 <221> base_modificada
 60 <222> (6)..(6)
 <223> 7-deaza-dG
 <400> 16
 65 tcgtcgttt t 11

<210> 17
 <211> 11
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 5
 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético
 <220>
 10 <221> base_modificada
 <222> (7)..(7)
 <223> 7-deaza-dG
 <400> 17
 15 tctgtcgttc t 11
 <210> 18
 <211> 11
 20 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético
 25 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (3)..(3)
 <223> 7-deaza-dG
 30 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (7)..(7)
 <223> 7-deaza-dG
 35 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (11)..(11)
 <223> 7-deaza-dG
 40 <400> 18
 tcgaacgttc g 11
 45 <210> 19
 <211> 11
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 50 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético
 <220>
 <221> base_modificada
 55 <222> (3)..(3)
 <223> 7-deaza-dG
 <220>
 <221> base_modificada
 60 <222> (7)..(7)
 <223> 7-deaza-dG
 <220>
 <221> base_modificada
 65 <222> (11)..(11)
 <223> 7-deaza-dG.

<400> 19
 5 tcgaacgttc g 11
 <210> 20
 <211> 11
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 10 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético
 <220>
 15 <221> base_modificada
 <222> (3)..(3)
 <223> 7-deaza-dG
 <220>
 20 <221> base_modificada
 <222> (7)..(7)
 <223> 7-deaza-dG
 <220>
 25 <221> base_modificada
 <222> (11)..(11)
 <223> 7-deaza-dG
 <400> 20
 30 tcgaacgttc g 11
 <210> 21
 <211> 11
 35 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 40 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético
 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (3)..(3)
 45 <223> 7-deaza-dG
 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (7)..(7)
 50 <223> 7-deaza-dG
 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (11) .. (11)
 55 <223> 7-deaza-dG
 <400> 21
 60 tcgaacgttc g 11
 <210> 22
 <211> 11
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 65 <220>

<223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético

<220>
 <221> base_modificada
 5 <222> (7)..(7)
 <223> 7-deaza-dG

<400> 22

10 tctgtcgttc t 11

<210> 23
 <211> 11
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético

20 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (6)..(6)
 <223> AraG

25 <400> 23

cagtcgttca g 11

<210> 24
 30 <211> 11
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 35 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético

<220>
 <221> base_modificada
 40 <222> (6) .. (6)
 <223> AraG

<400> 24

cagtcgttca g 11

45 <210> 25
 <211> 11
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

50 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético

<220>
 55 <221> base_modificada
 <222> (3) .. (3)
 <223> 7-deaza-dG

<220>
 60 <221> base_modificada
 <222> (7)..(7)
 <223> 7-deaza-dG

<220>
 65 <221> base_modificada
 <222> (11)..(11)

<223> 2'-O-metilribonucleótido

<400> 25

5 tcgaacgttc g 11

<210> 26
<211> 11
<212> ADN
10 <213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético

15 <220>
<221> base_modificada
<222> (3) .. (3)
<223> 7-deaza-dG

20 <220>
<221> base_modificada
<222> (6)..(6)
<223> 7-deaza-dG

25 <400> 26

tcgtcgttt t 11

<210> 27
30 <211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
35 <223> Descripción de molécula combinada ADN/ARN: Oligonucleótido sintético

<220>
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético

40 <220>
<221> base_modificada
<222> (3) .. (3)
<223> AraG

45 <220>
<221> base_modificada
<222> (6)..(6)
<223> AraG

50 <220>
<221> base_modificada
<222> (9)..(9)
<223> 2'-desoxi-U

55 <400> 27

tcgtcgttu 9

<210> 28
60 <211> 11
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
65 <223> Descripción de molécula combinada ADN/ARN: Oligonucleótido sintético

<220>
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético

5 <220>
<221> base_modificada
<222> (3)..(3)
<223> 7-deaza-dG

10 <220>
<221> base_modificada
<222> (7)..(7)
<223> 7-deaza-dG

15 <220>
<221> base_modificada
<222> (8)..(9)
<223> 2'-deoxy-U

20 <220>
<221> base_modificada
<222> (11)..(11)
<223> 2'-O-metilribonucleótido

25 <400> 28
tcgaacguuc g 11

30 <210> 29
<211> 11
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

35 <220>
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético

40 <220>
<221> base_modificada
<222> (7)..(7)
<223> 7-deaza-dG

45 <400> 29
tctgtcgttc t 11

50 <210> 30
<211> 11
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

55 <220>
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético

60 <220>
<221> base_modificada
<222> (6)..(6)
<223> AraG

65 <400> 30
cagtcgttca g 11

<210> 31
<211> 11
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético

 <220>
 5 <221> base_modificada
 <222> (6)..(6)
 <223> AraG

 <400> 31
 10 cagtcgttca g 11

 <210> 32
 <211> 11
 15 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético
 20
 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (7) .. (7)
 <223> 7-deaza-dG
 25
 <400> 32

 tctgtcgttc t 11
 30 <210> 33
 <211> 11
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 35 <220>
 <223> Descripción de molécula combinada ADN/ARN: Oligonucleótido sintético

 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético
 40
 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (3)..(3)
 <223> 7-deaza-dG
 45
 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (7)..(7)
 <223> 7-deaza-dG
 50
 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (8)..(9)
 <223> 2'-deoxy-U
 55
 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (11)..(11)
 <223> 2'-O-metilribonucleótido
 60
 <400> 33

 tcgaacguuc g 11
 65 <210> 34
 <211> 11

<212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

 <220>
 5 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético

 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (3) .. (3)
 10 <223> 7-deaza-dG

 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (7) .. (7)
 15 <223> 7-deaza-dG

 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (11)..(11)
 20 <223> 2'-O-metilribonucleótido

 <400> 34

 tcgaacgttc g 11
 25
 <210> 35
 <211> 11
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 30
 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético

 <220>
 35 <221> base_modificada
 <222> (3)..(3)
 <223> 7-deaza-dG

 <220>
 40 <221> base_modificada
 <222> (7)..(7)
 <223> 7-deaza-dG

 <220>
 45 <221> base_modificada
 <222> (11)..(11)
 <223> 7-deaza-dG

 <400> 35
 50
 tcgaacgttc g 11

 <210> 36
 <211> 11
 55 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético
 60
 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (6)..(6)
 <223> AraG
 65
 <400> 36

cagtcgttca g 11

5 <210> 37
 <211> 11
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

10 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético

15 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (6)..(6)
 <223> AraG

<400> 37

20 cagtcgttca g 11

25 <210> 38
 <211> 11
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

30 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético

35 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (6)..(6)
 <223> AraG

<400> 38

40 cagtcgttca g 11

45 <210> 39
 <211> 11
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

50 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético

55 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (3)..(3)
 <223> 7-deaza-dG

60 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (7)..(7)
 <223> 7-deaza-dG

65 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (11)..(11)
 <223> 7-deaza-dG

<400> 39

tcgaacgttc g 11

70 <210> 40
 <211> 11

<212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 5 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético
 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (3)..(3)
 10 <223> 7-deaza-dG
 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (7)..(7)
 15 <223> 7-deaza-dG
 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (11)..(11)
 20 <223> 2'-O-metilribonucleótido
 <400> 40
 tcgaacgttc g 11
 25 <210> 41
 <211> 11
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 30 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético
 <220>
 35 <221> base_modificada
 <222> (3)..(3)
 <223> 7-deaza-dG
 <220>
 40 <221> base_modificada
 <222> (7)..(7)
 <223> 7-deaza-dG
 <220>
 45 <221> base_modificada
 <222> (11)..(11)
 <223> 2'-O-metilribonucleótido
 <400> 41
 50 tcgaacgttc g 11
 <210> 42
 <211> 11
 55 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético
 60 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (3)..(3)
 <223> 7-deaza-dG
 65 <220>

<221> base_modificada
 <222> (7)..(7)
 <223> 7-deaza-dG

5 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (11) .. (11)
 <223> 2'-O-metilribonucleótido

10 <400> 42
 tcgaacgttc g 11

15 <210> 43
 <211> 11
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

20 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético

25 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (6)..(6)
 <223> AraG

<400> 43
 cagtcgttca g 11

30 <210> 44
 <211> 11
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

35 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético

40 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (3) .. (3)
 <223> 7-deaza-dG

45 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (7)..(7)
 <223> 7-deaza-dG

50 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (11) .. (11)
 <223> 2'-O-metilribonucleótido

55 <400> 44
 tcgaacgttc g 11

60 <210> 45
 <211> 11
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

65 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético

<220>

<221> base_modificada
 <222> (3) .. (3)
 <223> 7-deaza-dG

5 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (7)..(7)
 <223> 7-deaza-dG

10 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (11)..(11)
 <223> 7-deaza-dG

15 <400> 45

 tcgaacgttc g 11

20 <210> 46
 <211> 11
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

25 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético

30 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (7)..(7)
 <223> 7-deaza-dG

 <400> 46

35 tcagtcgtta c 11

40 <210> 47
 <211> 11
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

45 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético

50 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (7)..(7)
 <223> 7-deaza-dG

 <400> 47

55 tctgtcgttt t 11

 <210> 48
 <211> 11
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

60 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético

65 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (7)..(7)
 <223> 7-deaza-dG

 <400> 48

tcagtcgtta c 11

5 <210> 49
 <211> 11
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

10 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético

15 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (7)..(7)
 <223> 7-deaza-dG

<400> 49

20 tctgtcgttt t 11

25 <210> 50
 <211> 8
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

30 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético

35 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (3)..(3)
 <223> 7-deaza-dG

40 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (6)..(6)
 <223> 7-deaza-dG

<400> 50

45 tcgtcgtt 8

50 <210> 51
 <211> 9
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

55 <220>
 <223> Descripción de molécula combinada ADN/ARN: Oligonucleótido sintético

60 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético

65 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (3) .. (3)
 <223> 7-deaza-dG

60 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (6) .. (6)
 <223> 7-deaza-dG

65 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (9)..(9)

<223> 2'-desoxi-U

<400> 51

5 tcgctcgttu 9

<210> 52
<211> 9
<212> ADN
10 <213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de molécula combinada ADN/ARN: Oligonucleótido sintético

15 <220>
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético

<220>
<221> base_modificada
20 <222> (3)..(3)
<223> 7-deaza-dG

<220>
<221> base_modificada
25 <222> (6)..(6)
<223> 7-deaza-dG

<220>
<221> base_modificada
30 <222> (9)..(9)
<223> 2'-desoxi-U

<400> 52

35 tcgctcgttu 9

<210> 53
<211> 9
<212> ADN
40 <213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de molécula combinada ADN/ARN: Oligonucleótido sintético

45 <220>
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético

<220>
<221> base_modificada
50 <222> (3)..(3)
<223> 7-deaza-dG

<220>
<221> base_modificada
55 <222> (6)..(6)
<223> 7-deaza-dG

<220>
<221> base_modificada
60 <222> (9)..(9)
<223> 2'-desoxi-U

<400> 53

65 tcgctcgttu 9

<210> 54
 <211> 9
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 5
 <220>
 <223> Descripción de molécula combinada ADN/ARN: Oligonucleótido sintético
 <220>
 10 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético
 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (3)..(3)
 15 <223> 7-deaza-dG
 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (6)..(6)
 20 <223> 7-deaza-dG
 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (9)..(9)
 25 <223> 2'-desoxi-U
 <400> 54
 tcgtcgttu 9
 30
 <210> 55
 <211> 9
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 35
 <220>
 <223> Descripción de molécula combinada ADN/ARN: Oligonucleótido sintético
 <220>
 40 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético
 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (3) .. (3)
 45 <223> AraG
 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (6)..(6)
 50 <223> AraG
 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (9)..(9)
 55 <223> 2'-desoxi-U
 <400> 55
 tcgtcgttu 9
 60
 <210> 56
 <211> 9
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 65
 <220>

<223> Descripción de molécula combinada ADN/ARN: Oligonucleótido sintético

<220>
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético

5 <220>
<221> base_modificada
<222> (3) .. (3)
<223> AraG

10 <220>
<221> base_modificada
<222> (6)..(6)
<223> AraG

15 <220>
<221> base_modificada
<222> (9)..(9)
<223> 2'-desoxi-U

20 <400> 56

tcgtcgttu 9

25 <210> 57
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

30 <220>
<223> Descripción de molécula combinada ADN/ARN: Oligonucleótido sintético

<220>
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético

35 <220>
<221> base_modificada
<222> (3) .. (3)
<223> AraG

40 <220>
<221> base_modificada
<222> (6)..(6)
<223> AraG

45 <220>
<221> base_modificada
<222> (9)..(9)
<223> 2'-desoxi-U

50 <400> 57

tcgtcgttu 9

55 <210> 58
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

60 <220>
<223> Descripción de molécula combinada ADN/ARN: Oligonucleótido sintético

<220>
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético

65 <220>

<221> base_modificada
 <222> (3)..(3)
 <223> AraG

5 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (6)..(6)
 <223> AraG

10 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (9)..(9)
 <223> 2'-desoxi-U

15 <400> 58

tcgtcgttu 9

<210> 59
 <211> 11
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético

<220>
 <221> base_modificada
 <222> (3) .. (3)
 <223> 7-deaza-dG

30 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (6)..(6)
 <223> 7-deaza-dG

<220>
 <221> base_modificada
 <222> (9)..(9)
 <223> 7-deaza-dG

35 <400> 59

tcgtcgacga t 11

45 <210> 60
 <211> 11
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético

<220>
 <221> base_modificada
 <222> (7) .. (7)
 <223> AraG

<400> 60

60 tcagtcgtta c 11

<210> 61
 <211> 11
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

65 <210> 61
 <211> 11
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético

5 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (3)..(3)
 <223> 7-deaza-dG

10 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (7)..(7)
 <223> 7-deaza-dG

15 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (11)..(11)
 <223> 7-deaza-dG

20 <400> 61
 tcgatcgatc g 11

25 <210> 62
 <211> 11
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

30 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético

35 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (3)..(3)
 <223> 7-deaza-dG

40 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (7)..(7)
 <223> 7-deaza-dG

45 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (11) .. (11)
 <223> 7-deaza-dG

<400> 62
 tcgaacgttc g 11

50 <210> 63
 <211> 11
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

55 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético

60 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (3) .. (3)
 <223> 7-deaza-dG

65 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (7)..(7)

<223> 7-deaza-dG
 <220>
 <221> base_modificada
 5 <222> (11) .. (11)
 <223> 2'-O-metilribonucleótido
 <400> 63
 10 tcgaacgttc g 11
 <210> 64
 <211> 11
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético
 20 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (3) .. (3)
 <223> 7-deaza-dG
 25 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (7)..(7)
 <223> 7-deaza-dG
 30 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (11)..(11)
 <223> 7-deaza-dG
 35 <400> 64
 tcgaacgttc g 11
 <210> 65
 40 <211> 11
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 45 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético
 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (6)..(6)
 50 <223> 7-deaza-dG
 <400> 65
 tagtcgtttt t 11
 55 <210> 66
 <211> 11
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 60 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético
 <400> 66
 65 tcgtcgttct t 11

<210> 67
 <211> 11
 <212> ADN
 5 <213> Secuencia Artificial

 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético

 10 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (6)..(6)
 <223> AraG

 15 <400> 67

 tggtcgttct t 11

 <210> 68
 20 <211> 11
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

 <220>
 25 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético

 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (6)..(6)
 30 <223> AraG

 <400> 68

 tagtcgttct c 11
 35
 <210> 69
 <211> 11
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 40
 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético

 <220>
 45 <221> base_modificada
 <222> (3)..(3)
 <223> 7-deaza-dG

 <220>
 50 <221> base_modificada
 <222> (6)..(6)
 <223> 7-deaza-dG

 <400> 69
 55
 tcgtcgtttt t 11

 <210> 70
 <211> 11
 60 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético
 65
 <220>

<221> base_modificada
 <222> (3) .. (3)
 <223> 7-deaza-dG

5 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (6)..(6)
 <223> 7-deaza-dG

10 <400> 70

 tcgtcgtttt t 11

15 <210> 71
 <211> 11
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

20 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético

25 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (3) .. (3)
 <223> 7-deaza-dG

30 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (6)..(6)
 <223> 7-deaza-dG

 <400> 71

35 tcgtcgtttt t 11

 <210> 72
 <211> 11
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

40 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético

45 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (8)..(8)
 <223> 7-deaza-dG

50 <400> 72

50 tctgtcgtt c 11

55 <210> 73
 <211> 11
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

60 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético

65 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (8)..(8)
 <223> 7-deaza-dG

 <400> 73

tctgtcggtt c 11

<210> 74
 <211> 11
 5 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético

10 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (7)..(7)
 <223> 7-deaza-araG

15 <400> 74

tctgtcggtt t 11

20 <210> 75
 <211> 11
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

25 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético

<220>
 <221> base_modificada
 30 <222> (3)..(3)
 <223> 7-deaza-araG

<220>
 <221> base_modificada
 35 <222> (7)..(7)
 <223> 7-deaza-araG

<220>
 <221> base_modificada
 40 <222> (11)..(11)
 <223> 7-deaza-araG

<400> 75

45 tcgaacgttc g 11

<210> 76
 <211> 11
 <212> ADN
 50 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético

55 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (3)..(3)
 <223> 7-deaza-dG

60 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (6)..(6)
 <223> 7-deaza-dG

65 <400> 76

tcgtcgtttt t 11

<210> 77
 <211> 11
 5 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético

10 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (3)..(3)
 <223> 7-deaza-dG

15 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (6)..(6)
 <223> 7-deaza-dG

20 <400> 77

tcgtcgtttt t 11

25 <210> 78
 <211> 11
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

30 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético

<220>
 <221> base_modificada
 35 <222> (3) .. (3)
 <223> 7-deaza-dG

<220>
 <221> base_modificada
 40 <222> (6)..(6)
 <223> 7-deaza-dG

<400> 78

45 tcgtcgtttt t 11

<210> 79
 <211> 11
 <212> ADN
 50 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético

55 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (7)..(7)
 <223> 7-deaza-dG

60 <400> 79

tctgtcgttc t 11

<210> 80
 65 <211> 11
 <212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético

5 <220>
<221> base_modificada
<222> (3) .. (3)
<223> 7-deaza-dG

10 <220>
<221> base_modificada
<222> (7)..(7)
<223> 7-deaza-dG

15 <220>
<221> base_modificada
<222> (11)..(11)
<223> 7-deaza-dG

20 <400> 80

tcgaacgttc g 11

25 <210> 81
<211> 11
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

30 <220>
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético

35 <220>
<221> base_modificada
<222> (6) .. (6)
<223> AraG

<400> 81

40 cagtcgttca g 11

<210> 82
<211> 11
<212> ADN

45 <213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético

50 <220>
<221> base_modificada
<222> (6)..(6)
<223> AraG

55 <400> 82

cagtcgttca g 11

<210> 83
<211> 11
<212> ADN

60 <213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético

65

<220>
 <221> base_modificada
 <222> (6)..(6)
 <223> AraG
 5
 <400> 83
 cagtcgttca g 11
 10
 <210> 84
 <211> 11
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 15
 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético
 <220>
 <221> base_modificada
 20
 <222> (6) .. (6)
 <223> AraG
 <400> 84
 25
 cagtcgttca g 11
 <210> 85
 <211> 11
 <212> ADN
 30
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético
 35
 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (6)..(6)
 <223> AraG
 40
 <400> 85
 cagtcgttca g 11
 <210> 86
 45
 <211> 11
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 50
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético
 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (6)..(6)
 55
 <223> AraG
 <400> 86
 cagtcgttca g 11
 60
 <210> 87
 <211> 11
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 65
 <220>

<223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético

<220>
 <221> base_modificada
 5 <222> (6)..(6)
 <223> AraG

<400> 87

10 cagtcgttca g 11

<210> 88
 <211> 11
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético

20 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (6)..(6)
 <223> AraG

25 <400> 88

cagtcgttca g 11

<210> 89
 30 <211> 11
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 35 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético

<220>
 <221> base_modificada
 <222> (3) .. (3)
 40 <223> 7-deaza-dG

<220>
 <221> base_modificada
 <222> (7)..(7)
 45 <223> 7-deaza-dG

<220>
 <221> base_modificada
 <222> (11) .. (11)
 50 <223> 7-deaza-dG

<400> 89

55 tcgaacgttc g 11

<210> 90
 <211> 11
 <212> ADN
 60 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético

<220>
 65 <221> base_modificada
 <222> (3)..(3)

<223> 7-deaza-dG
 <220>
 <221> base_modificada
 5 <222> (7)..(7)
 <223> 7-deaza-dG
 <220>
 <221> base_modificada
 10 <222> (11) .. (11)
 <223> 7-deaza-dG
 <400> 90
 15 tcgaacgttc g 11
 <210> 91
 <211> 11
 <212> ADN
 20 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético
 25 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (3) .. (3)
 <223> 7-deaza-dG
 30 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (7)..(7)
 <223> 7-deaza-dG
 35 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (11)..(11)
 <223> 2'-O-metilribonucleótido
 40 <400> 91
 tcgaacgttc g 11
 <210> 92
 45 <211> 11
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 50 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético
 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (3)..(3)
 55 <223> 7-deaza-dG
 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (7)..(7)
 60 <223> 7-deaza-dG
 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (11)..(11)
 65 <223> 7-deaza-dG

<400> 92

tcgaacgttc g 11

5 <210> 93
<211> 11
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

10 <220>
<223> Descripción de molécula combinada ADN/ARN: Oligonucleótido sintético

<220>
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético

15 <220>
<221> base_modificada
<222> (3)..(3)
<223> 7-deaza-dG

20 <220>
<221> base_modificada
<222> (7)..(7)
<223> 7-deaza-dG

25 <220>
<221> base_modificada
<222> (8) .. (9)
<223> 2'-deoxy-U

30 <220>
<221> base_modificada
<222> (11)..(11)
<223> 7-deaza-dG

35 <400> 93

tcgaacguuc g 11

40 <210> 94
<211> 11
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

45 <220>
<223> Descripción de molécula combinada ADN/ARN: Oligonucleótido sintético

<220>
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético

50 <220>
<221> base_modificada
<222> (3)..(3)
<223> 7-deaza-dG

55 <220>
<221> base_modificada
<222> (7)..(7)
<223> 7-deaza-dG

60 <220>
<221> base_modificada
<222> (8)..(9)
<223> 2'-desoxi-U

65 <220>

<221> base_modificada
 <222> (11)..(11)
 <223> 2'-O-metilribonucleótido

5 <400> 94

tcgaacguuc g 11

<210> 95
 <211> 11
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

10

<220>
 <223> Descripción de molécula combinada ADN/ARN: Oligonucleótido sintético

15

<220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético

20

<220>
 <221> base_modificada
 <222> (3) .. (3)
 <223> 7-deaza-dG

25

<220>
 <221> base_modificada
 <222> (7)..(7)
 <223> 7-deaza-dG

30

<220>
 <221> base_modificada
 <222> (8)..(9)
 <223> 2'-desoxi-U

35

<220>
 <221> base_modificada
 <222> (11)..(11)
 <223> 2'-O-metilribonucleótido

40

<400> 95

tcgaacguuc g 11

<210> 96
 <211> 11
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

45

<220>
 <223> Descripción de molécula combinada ADN/ARN: Oligonucleótido sintético

50

<220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético

55

<220>
 <221> base_modificada
 <222> (3) .. (3)
 <223> 7-deaza-dG

60

<220>
 <221> base_modificada
 <222> (7)..(7)
 <223> 7-deaza-dG

65

<220>
 <221> base_modificada

<222> (8)..(9)
 <223> 2'-desoxi-U

 <220>
 5 <221> base_modificada
 <222> (11)..(11)
 <223> 2'-O-metilribonucleótido

 <400> 96
 10 tcgaacguuc g 11

 <210> 97
 <211> 11
 15 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

 <220>
 20 <223> Descripción de molécula combinada ADN/ARN: Oligonucleótido sintético

 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético

 <220>
 25 <221> base_modificada
 <222> (3)..(3)
 <223> 7-deaza-dG

 <220>
 30 <221> base_modificada
 <222> (7) .. (7)
 <223> 7-deaza-dG

 <220>
 35 <221> base_modificada
 <222> (8)..(9)
 <223> 2'-desoxi-U

 <220>
 40 <221> base_modificada
 <222> (11) .. (11)
 <223> 2'-O-metilribonucleótido

 <400> 97
 45 tcgaacguuc g 11

 <210> 98
 <211> 11
 50 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

 <220>
 55 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético

 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (3) .. (3)
 <223> 7-deaza-dG
 60
 <220>.
 <221> base_modificada
 <222> (7)..(7)
 <223> 7-deaza-dG
 65
 <220>

<221> base_modificada
 <222> (11)..(11)
 <223> 7-deaza-dG
 5 <400> 98
 tcgaacgttc g 11
 <210> 99
 10 <211> 10
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 15 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético
 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (3)..(3)
 20 <223> 7-deaza-dG
 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (6)..(6)
 25 <223> 7-deaza-dG
 <400> 99
 tcgtcgttct 10
 30 <210> 100
 <211> 11
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 35 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético
 <220>
 40 <221> base_modificada
 <222> (4) .. (4)
 <223> 7-deaza-dG
 <220>
 45 <221> base_modificada
 <222> (7)..(7)
 <223> 7-deaza-dG
 <220>
 50 <221> base_modificada
 <222> (11) .. (11)
 <223> 7-deaza-dG
 <400> 100
 55 tctgtcgttc g 11
 <210> 101
 <211> 11
 60 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético
 65 <220>

<221> base_modificada
 <222> (3)..(3)
 <223> 7-deaza-dG

5 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (7)..(7)
 <223> 7-deaza-dG

10 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (11)..(11)
 <223> 7-deaza-dG

15 <400> 101
 tcggtcggttc g 11

20 <210> 102
 <211> 11
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

25 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético

30 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (7)..(7)
 <223> 7-deaza-dG

35 <400> 102
 tctgtcggttc t 11

40 <210> 103
 <211> 11
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

45 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético

50 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (7)..(7)
 <223> 7-deaza-dG

55 <400> 103
 tctgtcggttc t 11

60 <210> 104
 <211> 11
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

65 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético

 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (7)..(7)
 <223> 7-deaza-dG

 <400> 104

tctgtcggttc t 11

5 <210> 105
<211> 11
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

10 <220>
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético

15 <220>
<221> base_modificada
<222> (7)..(7)
<223> 7-deaza-dG

<400> 105

20 tctgtcggttc t 11

25 <210> 106
<211> 11
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

30 <220>
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético

35 <220>
<221> base_modificada
<222> (6)..(6)
<223> 7-deaza-araG

<400> 106

40 cagtcgttca g 11

45 <210> 107
<211> 11
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

50 <220>
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético

55 <220>
<221> base_modificada
<222> (7)..(7)
<223> 7-deaza-araG

<400> 107

60 tctgtcggttc t 11

65 <210> 108
<211> 11
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético

<220>
<221> base_modificada
<222> (7)..(7)
<223> 7-deaza-dG

<400> 108
 5 tctgtcggttc t 11
 <210> 109
 <211> 11
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 10 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético
 <220>
 15 <221> base_modificada
 <222> (7)..(7)
 <223> 7-deaza-dG
 <400> 109
 20 tctgtcggttc t 11
 <210> 110
 <211> 11
 25 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético
 30 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (7)..(7)
 <223> 7-deaza-dG
 35 <400> 110
 tctgtcggttc t 11
 40 <210> 111
 <211> 11
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 45 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético
 <220>
 <221> base_modificada
 50 <222> (7)..(7)
 <223> 7-deaza-dG
 <400> 111
 55 tctgtcggttc t 11
 <210> 112
 <211> 11
 <212> ADN
 60 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético
 65 <220>
 <221> base_modificada

<222> (7)..(7)
 <223> 7-deaza-dG

 <400> 112
 5 tctgtcgttc t 11

 <210> 113
 <211> 11
 10 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético
 15
 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (3) .. (3)
 <223> 7-deaza-dG
 20
 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (7)..(7)
 <223> 7-deaza-dG
 25
 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (11) .. (11)
 <223> 7-deaza-dG
 30
 <400> 113

 tcgaacgttc g 11
 35
 <210> 114
 <211> 11
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 40
 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético

 <220>
 <221> base_modificada
 45 <222> (3) .. (3)
 <223> 7-deaza-dG

 <220>
 <221> base_modificada
 50 <222> (7)..(7)
 <223> 7-deaza-dG

 <220>
 <221> base_modificada
 55 <222> (11)..(11)
 <223> 7-deaza-dG

 <400> 114
 60 tcgaacgttc g 11

 <210> 115
 <211> 11
 <212> ADN
 65 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético

5 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (3)..(3)
 <223> 7-deaza-dG

10 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (7)..(7)
 <223> 7-deaza-dG

15 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (11) .. (11)
 <223> 7-deaza-dG

20 <400> 115
 tcgaacgttc g 11

25 <210> 116
 <211> 11
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

30 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético

35 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (3) .. (3)
 <223> 7-deaza-dG

40 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (7)..(7)
 <223> 7-deaza-dG

45 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (11)..(11)
 <223> 7-deaza-dG

<400> 116
 tcgaacgttc g 11

50 <210> 117
 <211> 11
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

55 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético

60 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (3)..(3)
 <223> 7-deaza-dG

65 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (7)..(7)
 <223> 7-deaza-dG

<220>
 <221> base_modificada
 <222> (11) .. (11)
 5 <223> 7-deaza-dG

 <400> 117

 10 tcgaacgttc g 11
 <210> 118
 <211> 11
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 15
 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético

 20 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (6) .. (6)
 <223> AraG

 25 <400> 118
 cagtcgttca g 11

 30 <210> 119
 <211> 11
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

 35 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético

 40 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (6)..(6)
 <223> AraG

 45 <400> 119
 cagtcgttca g 11

 50 <210> 120
 <211> 11
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

 55 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético

 60 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (6)..(6)
 <223> AraG

 65 <400> 120
 cagtcgttca g 11

 <210> 121
 <211> 11
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético

5 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (6)..(6)
 <223> AraG

10 <400> 121
 cagtcgttca g 11

15 <210> 122
 <211> 11
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

20 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético

25 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (3)..(3)
 <223> 7-deaza-dG

30 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (7)..(7)
 <223> 7-deaza-dG

35 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (11) .. (11)
 <223> 2'-O-metilribonucleótido

<400> 122
 tcgaacgttc g 11

40 <210> 123
 <211> 11
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

45 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético

50 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (7)..(7)
 <223> 7-deaza-dG

<400> 123

55 tcagtcgtta c 11

60 <210> 124
 <211> 11
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético

65 <220>
 <221> base_modificada

<222> (7)..(7)
 <223> 7-deaza-dG

 <400> 124
 5 tctgtcgta g 11

 <210> 125
 <211> 11
 10 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético
 15
 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (7)..(7)
 <223> 7-deaza-dG
 20
 <400> 125

 tctgtcgta t 11
 25
 <210> 126
 <211> 11
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 30
 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético

 <220>
 <221> base_modificada
 35 <222> (7)..(7)
 <223> 7-deaza-dG

 <400> 126
 40 tctgtcgta t 11

 <210> 127
 <211> 11
 <212> ADN
 45 <213> Secuencia Artificial

 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético
 50
 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (3)..(3)
 <223> 7-deaza-dG
 55
 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (7)..(7)
 <223> 7-deaza-dG
 60
 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (11)..(11)
 <223> 2'-O-metilribonucleótido
 65
 <400> 127

tcgaacgttc g 11

<210> 128
 <211> 11
 5 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético

10 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (3)..(3)
 <223> 7-deaza-dG

15 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (7)..(7)
 <223> 7-deaza-dG

20 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (11)..(11)
 <223> 7-deaza-dG

25 <400> 128

tcgaacgttc g 11

30 <210> 129
 <211> 11
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

35 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético

40 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (3)..(3)
 <223> 7-deaza-dG

45 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (7)..(7)
 <223> 7-deaza-dG

50 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (11)..(11)
 <223> 7-deaza-dG

<400> 129

55 tcgaacgttc g 11

<210> 130
 <211> 11
 <212> ADN
 60 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético

65 <220>
 <221> base_modificada

<222> (3)..(3)
 <223> 7-deaza-dG

 <220>
 5 <221> base_modificada
 <222> (7)..(7)
 <223> 7-deaza-dG

 <220>
 10 <221> base_modificada
 <222> (11)..(11)
 <223> 2'-O-metilribonucleótido

 <400> 130
 15 tcgaacgttc g 11

 <210> 131
 <211> 11
 20 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

 <220>
 25 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético

 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (3)..(3)
 <223> 7-deaza-dG
 30
 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (7)..(7)
 <223> 7-deaza-dG
 35
 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (11)..(11)
 <223> 2'-O-metilribonucleótido
 40
 <400> 131

 tcgaacgttc g 11
 45 <210> 132
 <211> 11
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

 50 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético

 <220>
 <221> base_modificada
 55 <222> (3)..(3)
 <223> 7-deaza-dG

 <220>
 <221> base_modificada
 60 <222> (6)..(6)
 <223> 7-deaza-dG

 <400> 132
 65 tcgtcgtttt t 11

<210> 133
 <211> 11
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 5
 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético
 <220>
 10 <221> base_modificada
 <222> (3)..(3)
 <223> 7-deaza-dG
 <220>
 15 <221> base_modificada
 <222> (6)..(6)
 <223> 7-deaza-dG
 <400> 133
 20 tcgtcgttt t 11
 <210> 134
 <211> 9
 25 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Descripción de molécula combinada ADN/ARN: Oligonucleótido sintético
 30 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético
 <220>
 35 <221> base_modificada
 <222> (3)..(3)
 <223> AraG
 <220>
 40 <221> base_modificada
 <222> (6)..(6)
 <223> AraG
 <220>
 45 <221> base_modificada
 <222> (9)..(9)
 <223> 2'-deoxy-U
 <400> 134
 50 tcgtcgttu 9
 <210> 135
 <211> 11
 55 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético
 60 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (3)..(3)
 <223> 7-deaza-dG
 65 <220>

<221> base_modificada
 <222> (7)..(7)
 <223> 7-deaza-dG

5 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (11)..(11)
 <223> 7-deaza-dG

10 <400> 135

 tcgaacgttc g 11

15 <210> 136
 <211> 11
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

20 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético

25 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (7)..(7)
 <223> 7-deaza-dG

 <400> 136

30 tctgtcgtta c 11

 <210> 137
 <211> 11
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

35 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético

40 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (7)..(7)
 <223> 7-deaza-dG

45 <400> 137

 tctgtcgttg t 11

 <210> 138
 <211> 11
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

50 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético

55 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (7)..(7)
 <223> 7-deaza-dG

60 <400> 138

 tcagtcgttc t 11

65 <210> 139
 <211> 11

<212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

 <220>
 5 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético

 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (3)..(3)
 10 <223> 7-deaza-dG

 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (7)..(7)
 15 <223> 7-deaza-dG

 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (11)..(11)
 20 <223> 7-deaza-dG

 <400> 139

 tcgaacgttc g 11
 25
 <210> 140
 <211> 11
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 30
 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético

 <220>
 35 <221> base_modificada
 <222> (3)..(3)
 <223> 7-deaza-dG

 <220>
 40 <221> base_modificada
 <222> (7)..(7)
 <223> 7-deaza-dG

 <220>
 45 <221> base_modificada
 <222> (11)..(11)
 <223> 7-deaza-dG

 <400> 140
 50
 tcgaacgttc g 11

 <210> 141
 <211> 11
 55 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético
 60
 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (7)..(7)
 <223> 7-deaza-dG
 65
 <400> 141

tctgtcggtta c 11

5 <210> 142
<211> 11
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

10 <220>
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético

15 <220>
<221> base_modificada
<222> (7)..(7)
<223> 7-deaza-dG

<400> 142

20 tctgtcggttg t 11

25 <210> 143
<211> 11
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

30 <220>
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético

35 <220>
<221> base_modificada
<222> (7)..(7)
<223> 7-deaza-dG

<400> 143

40 tcagtcgtta g 11

45 <210> 144
<211> 11
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

50 <220>
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético

55 <220>
<221> base_modificada
<222> (7)..(7)
<223> 7-deaza-dG

<400> 144

60 tcagtcgtta c 11

65 <210> 145
<211> 11
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

70 <220>
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético

75 <220>
<221> base_modificada
<222> (7)..(7)
<223> 7-deaza-dG

<400> 145
 5 tctgtcgta g 11
 <210> 146
 <211> 11
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 10 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético
 <220>
 15 <221> base_modificada
 <222> (7)..(7)
 <223> 7-deaza-dG
 <400> 146
 20 tctgtcggtt t 11
 <210> 147
 <211> 11
 25 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético
 30 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (7)..(7)
 <223> 7-deaza-dG
 35 <400> 147
 tctgtcggtt g 11
 40 <210> 148
 <211> 11
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 45 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético
 <220>
 <221> base_modificada
 50 <222> (6)..(6)
 <223> AraG
 <400> 148
 55 cagtcgttca g 11
 <210> 149
 <211> 11
 <212> ADN
 60 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético
 65 <220>
 <221> base_modificada

<222> (7)..(7)
 <223> 7-deaza-dG

 <400> 149
 5 tcagtcgtta c 11

 <210> 150
 <211> 11
 10 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético
 15
 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (7)..(7)
 <223> 7-deaza-dG
 20
 <400> 150

 tctgtcgtta g 11
 25 <210> 151
 <211> 11
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 30 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético

 <220>
 <221> base_modificada
 35 <222> (7)..(7)
 <223> 7-deaza-dG

 <400> 151
 40 tctgtcgttt t 11

 <210> 152
 <211> 11
 <212> ADN
 45 <213> Secuencia Artificial

 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético
 50 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (7)..(7)
 <223> 7-deaza-dG
 55 <400> 152

 tctgtcgttg t 11

 <210> 153
 60 <211> 11
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

 <220>
 65 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético

<220>
 <221> base_modificada
 <222> (3)..(3)
 <223> 7-deaza-dG
 5
 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (7)..(7)
 <223> 7-deaza-dG
 10
 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (11)..(11)
 <223> 7-deaza-dG
 15
 <400> 153
 tcgaacgttc g 11
 20
 <210> 154
 <211> 11
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 25
 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético
 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (3)..(3)
 <223> 7-deaza-dG
 30
 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (7)..(7)
 <223> 7-deaza-dG
 35
 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (11)..(11)
 <223> 7-deaza-dG
 40
 <400> 154
 45 tcgaacgttc g 11
 <210> 155
 <211> 11
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 50
 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético
 55
 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (3)..(3)
 <223> 7-deaza-dG
 60
 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (7)..(7)
 <223> 7-deaza-dG
 65
 <220>
 <221> base_modificada

<222> (11)..(11)
 <223> 7-deaza-dG

 <400> 155
 5 tcgtacgtac g 11

 <210> 156
 <211> 11
 10 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético
 15
 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (3)..(3)
 <223> 7-deaza-dG
 20
 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (7)..(7)
 <223> 7-deaza-dG
 25
 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (11)..(11)
 <223> 7-deaza-dG
 30
 <400> 156

 tcgtacgtac g 11
 35
 <210> 157
 <211> 11
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 40
 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético

 <220>
 <221> base_modificada
 45 <222> (3)..(3)
 <223> 7-deaza-dG

 <220>
 <221> base_modificada
 50 <222> (7)..(7)
 <223> 7-deaza-dG

 <220>
 <221> base_modificada
 55 <222> (11)..(11)
 <223> 7-deaza-dG

 <400> 157
 60 tcgtacgtac g 11

 <210> 158
 <211> 11
 <212> ADN
 65 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético

5 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (6)..(6)
 <223> AraG

10 <400> 158
 cagtcgttca g 11

15 <210> 159
 <211> 11
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

20 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético

25 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (6)..(6)
 <223> 7-deaza-dG

30 <400> 159
 tagtcgtttt t 11

35 <210> 160
 <211> 11
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

40 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético

45 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (7)..(7)
 <223> 7-deaza-dG

50 <400> 160
 tctgtcgttc t 11

55 <210> 161
 <211> 11
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

60 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético

65 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (7)..(7)
 <223> 7-deaza-dG

<400> 161
 tctgtcgttc t 11

<210> 162
 <211> 11
 <212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético

5 <220>
<221> base_modificada
<222> (7)..(7)
<223> 7-deaza-dG

10 <400> 162

tctgtcgttc t 11

15 <210> 163
<211> 11
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

20 <220>
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético

<220>
<221> base_modificada

25 <222> (3)..(3)
<223> 7-deaza-dG

<220>
<221> base_modificada

30 <222> (7)..(7)
<223> 7-deaza-dG

<220>
<221> base_modificada

35 <222> (11)..(11)
<223> 7-deaza-dG

<400> 163

40 tcgaacgttc g 11

<210> 164
<211> 11
<212> ADN

45 <213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético

50 <220>
<221> base_modificada
<222> (3)..(3)
<223> 7-deaza-dG

55 <220>
<221> base_modificada
<222> (7)..(7)
<223> 7-deaza-dG

60 <220>
<221> base_modificada
<222> (11)..(11)
<223> 7-deaza-dG

65 <400> 164

tcgaacgttc g 11

<210> 165
 <211> 11
 5 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético

10 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (3)..(3)
 <223> 7-deaza-dG

15 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (7)..(7)
 <223> 7-deaza-dG

20 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (11)..(11)
 <223> 7-deaza-dG

25 <400> 165

tcgaacgttc g 11

30 <210> 166
 <211> 11
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

35 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético

<220>
 <221> base_modificada
 40 <222> (3)..(3)
 <223> 7-deaza-dG

<220>
 <221> base_modificada
 45 <222> (7)..(7)
 <223> 7-deaza-dG

<400> 166

50 tcgaacgttc g 11

<210> 167
 <211> 11
 <212> ADN
 55 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Descripción de molécula combinada ADN/ARN: Oligonucleótido sintético

60 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético

<220>
 <221> base_modificada
 65 <222> (3)..(3)
 <223> 7-deaza-dG

<220>
 <221> base_modificada
 <222> (7)..(7)
 5 <223> 7-deaza-dG

<220>
 <221> base_modificada
 <222> (8)..(9)
 10 <223> 2'-deoxy-U

<220>
 <221> base_modificada
 <222> (11)..(11)
 15 <223> 2'-O-metilribonucleótido

<400> 167

20 tcgaacguuc g 11

<210> 168
 <211> 11
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

25 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético

30 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (3)..(3)
 <223> 7-deaza-dG

35 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (6)..(6)
 <223> 7-deaza-dG

40 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (9)..(9)
 <223> 7-deaza-dG

<400> 168

45 tcgtcgacga t 11

<210> 169
 <211> 11
 50 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético

55 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (3)..(3)
 <223> 7-deaza-dG

60 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (7)..(7)
 <223> 7-deaza-dG

65 <220>

<221> base_modificada
 <222> (11)..(11)
 <223> 7-deaza-dG
 5 <400> 169
 tcgatcgatc g 11
 <210> 170
 10 <211> 11
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 15 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético
 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (7)..(7)
 20 <223> AraG
 <400> 170
 tctgtcgta g 11
 25 <210> 171
 <211> 11
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 30 <220>
 <223> Descripción de molécula combinada ADN/ARN: Oligonucleótido sintético
 <220>
 35 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético
 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (3)..(3)
 40 <223> 2'-O-metilribonucleótido
 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (7)..(7)
 45 <223> 7-deaza-dG
 <400> 171
 tcugtcgttc t 11
 50 <210> 172
 <211> 15
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 55 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético
 <220>
 60 <221> base_modificada
 <222> (3)..(3)
 <223> 7-deaza-dG
 <220>
 65 <221> base_modificada
 <222> (6)..(6)

<223> 2'-O-metilribonucleótido
 <220>
 <221> base_modificada
 5 <222> (11)..(11)
 <223> 7-deaza-dG
 <400> 172
 10 tcgttctgtc gttct 15
 <210> 173
 <211> 11
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético
 20 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (7)..(7)
 <223> 7-deaza-dG
 25 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (10)..(11)
 <223> 2'-O-metilribonucleótido
 30 <400> 173
 tctgtcgaca g 11
 <210> 174
 35 <211> 11
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 40 <223> Descripción de molécula combinada ADN/ARN: Oligonucleótido sintético
 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético
 45 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (2)..(3)
 <223> 2'-O-metilribonucleótido
 50 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (7)..(7)
 <223> 7-deaza-dG
 55 <400> 174
 tcugtcgttc t 11
 <210> 175
 60 <211> 15
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 65 <223> Descripción de molécula combinada ADN/ARN: Oligonucleótido sintético

<220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético

5 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (3)..(3)
 <223> 7-deaza-dG

10 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (6)..(7)
 <223> 2'-O-metilribonucleótido

15 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (11)..(11)
 <223> 7-deaza-dG

20 <400> 175
 tcgttcugtc gttct 15

25 <210> 176
 <211> 14
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

30 <220>
 <223> Descripción de molécula combinada ADN/ARN: Oligonucleótido sintético

35 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (3)..(3)
 <223> 7-deaza-dG

40 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (5)..(6)
 <223> 2'-O-metilribonucleótido

45 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (11)..(11)
 <223> AraG

50 <400> 176
 tcgtucagtc gttc 14

55 <210> 177
 <211> 14
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

60 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético

65 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (3)..(3)
 <223> 7-deaza-dG

<220>

<221> base_modificada
 <222> (12)..(12)
 <223> AraG
 5 <400> 177
 tcgttcagtc gttc 14
 <210> 178
 10 <211> 15
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 15 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético
 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (3)..(3)
 20 <223> 7-deaza-dG
 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (6) .. (6)
 25 <223> 2'-O-metilribonucleótido
 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (11)..(11)
 30 <223> 7-deaza-dG
 <400> 178
 tcgttctgtc gttgt 15
 35 <210> 179
 <211> 11
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 40 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético
 <220>
 45 <221> base_modificada
 <222> (6)..(6)
 <223> 7-deaza-dG
 <400> 179
 50 tatgcgtttt t 11
 <210> 180
 <211> 11
 55 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético
 60 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (2)..(2)
 <223> 2'-O-metilribonucleótido
 65 <220>

<221> base_modificada
 <222> (7)..(7)
 <223> 7-deaza-dG
 5 <400> 180
 tctgtcgttc t 11
 <210> 181
 10 <211> 15
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 15 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético
 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (6)..(6)
 20 <223> 2'-O-metilribonucleótido
 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (11)..(11)
 25 <223> 7-deaza-dG
 <400> 181
 tccttctgtc gtct 15
 30 <210> 182
 <211> 11
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 35 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético
 <220>
 40 <221> base_modificada
 <222> (6)..(6)
 <223> AraG
 <400> 182
 45 cattcgttca g 11
 <210> 183
 <211> 11
 50 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético
 55 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (6)..(6)
 <223> AraG
 60 <400> 183
 cattcgttca g 11
 65 <210> 184
 <211> 11

<212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 5 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético
 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (3)..(3)
 10 <223> 7-deaza-dG
 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (7)..(7)
 15 <223> 7-deaza-dG
 <400> 184
 tcggtcgttc t 11
 20
 <210> 185
 <211> 11
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 25
 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético
 <220>
 30 <221> base_modificada
 <222> (7)..(7)
 <223> 7-deaza-dG
 <220>
 35 <221> base_modificada
 <222> (11)..(11)
 <223> 7-deaza-dG
 <400> 185
 40 tctgtcgttc g 11
 <210> 186
 <211> 14
 45 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 50 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético
 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (3)..(3)
 <223> 7-deaza-dG
 55
 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (6)..(6)
 <223> 2'-O-metilribonucleótido
 60
 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (11)..(11)
 <223> AraG
 65
 <400> 186

tcgttcagtc gttc 14

5 <210> 187
 <211> 14
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

10 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético

15 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (3)..(3)
 <223> 7-deaza-dG

20 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (11)..(11)
 <223> AraG

<400> 187

25 tcgttcagtc gttc 14

30 <210> 188
 <211> 15
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

35 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético

40 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (3)..(3)
 <223> 7-deaza-dG

45 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (6)..(6)
 <223> 2'-O-metilribonucleótido

50 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (11)..(11)
 <223> 7-deaza-dG

<400> 188

50 tcgttctgtc gttac 15

55 <210> 189
 <211> 15
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

60 <220>
 <223> Descripción de molécula combinada ADN/ARN: Oligonucleótido sintético

65 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético

<220>
 <221> base_modificada
 <222> (3)..(3)

<223> 7-deaza-dG
 <220>
 <221> base_modificada
 5 <222> (6)..(7)
 <223> 2'-O-metilribonucleótido
 <220>
 <221> base_modificada
 10 <222> (11)..(11)
 <223> 7-deaza-dG
 <400> 189
 15 tcgttcugtc gttgt 15
 <210> 190
 <211> 15
 <212> ADN
 20 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Descripción de molécula combinada ADN/ARN: Oligonucleótido sintético
 25 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético
 <220>
 <221> base_modificada
 30 <222> (3)..(3)
 <223> 7-deaza-dG
 <220>
 <221> base_modificada
 35 <222> (6)..(7)
 <223> 2'-O-metilribonucleótido
 <220>
 <221> base_modificada
 40 <222> (11)..(11)
 <223> 7-deaza-dG
 <400> 190
 45 tcgttcugtc gttga 15
 <210> 191
 <211> 15
 <212> ADN
 50 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Descripción de molécula combinada ADN/ARN: Oligonucleótido sintético
 55 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético
 <220>
 <221> base_modificada
 60 <222> (3)..(3)
 <223> 7-deaza-dG
 <220>
 <221> base_modificada
 65 <222> (6)..(7)
 <223> 2'-O-metilribonucleótido

ES 2 539 353 T3

<220>
<221> base_modificada
<222> (11)..(11)
5 <223> 7-deaza-dG

<400> 191
10 tcgttcugtc gttac 15

REIVINDICACIONES

1. El compuesto inmuno modulador

5'-TCG₂TCG₂TTU₁Y-M-YU₁TTG₂CTG₂CT-5'

[5'-SEQ ID NO: 12-3'-M-3'-SEQ ID NO: 12-5'];

5 en el que G₂ = AraG; U₁ = 2'-desoxi-U; M = conector cis,cis-1,3,5-ciclohexanotriol; Y = conector 1,3-propanodiol.

2. Una composición que comprende el compuesto inmuno modulador de la reivindicación 1 y un vehículo fisiológicamente aceptable.

3. Un compuesto según la reivindicación 1 para uso en un método para generar una respuesta inmune en un individuo.

10 4. Un compuesto según la reivindicación 1 para uso en un método para tratar terapéuticamente a un individuo que tiene una enfermedad o trastorno en el que sería beneficioso modular una respuesta inmune.

15 5. Un compuesto según la reivindicación 1 para uso en un método para tratar terapéuticamente a un individuo que tiene una enfermedad o trastorno en el que sería beneficioso modular una respuesta inmune en el que la enfermedad o trastorno es cáncer, un trastorno autoinmune, inflamación de las vías aéreas, trastorno inflamatorio, enfermedad infecciosa, trastorno cutáneo, alergia, asma o una enfermedad causada por un patógeno o alérgeno.

20 6. Un compuesto según la reivindicación 1 para uso en un método para tratar terapéuticamente a un individuo que tiene una enfermedad o trastorno en el que sería beneficioso modular una respuesta inmune, en el que el método comprende además administrar uno o más compuestos quimioterapéuticos, agentes terapéuticos dirigidos, vacunas, antígenos, anticuerpos, agentes citotóxicos, alérgenos, antibióticos, oligonucleótidos antisentido, agonistas de TLR, inhibidores de quinasa, péptidos, proteínas, vacunas de ADN, adyuvantes, moléculas co-estimuladoras o combinaciones de éstos.

7. Un compuesto según la reivindicación 1 para uso en un método para tratar profilácticamente a un individuo que tiene una enfermedad o trastorno en el que sería beneficioso modular una respuesta inmune.

25 8. Un compuesto según la reivindicación 1 para uso en un método para tratar profilácticamente a un individuo que tiene una enfermedad o trastorno en el que sería beneficioso modular una respuesta inmune en el que la enfermedad o trastorno es cáncer, un trastorno autoinmune, inflamación de las vías aéreas, trastornos inflamatorios, enfermedad infecciosa, trastornos cutáneos, alergia, asma o una enfermedad causada por un patógeno o alérgeno.

30 9. Un compuesto según la reivindicación 1 para uso en un método para tratar profilácticamente a un individuo que tiene una enfermedad o trastorno en el que sería beneficioso modular una respuesta inmune, en el que el método comprende además administrar uno o más compuestos quimioterapéuticos, agentes terapéuticos dirigidos, vacunas, antígenos, anticuerpos, agentes citotóxicos, alérgenos, antibióticos, oligonucleótidos antisentido, agonistas de TLR, inhibidores de quinasa, péptidos, proteínas, vacunas de ADN, adyuvantes, moléculas co-estimuladoras o combinaciones de éstos.

Síntesis Lineal de Inmunómeros

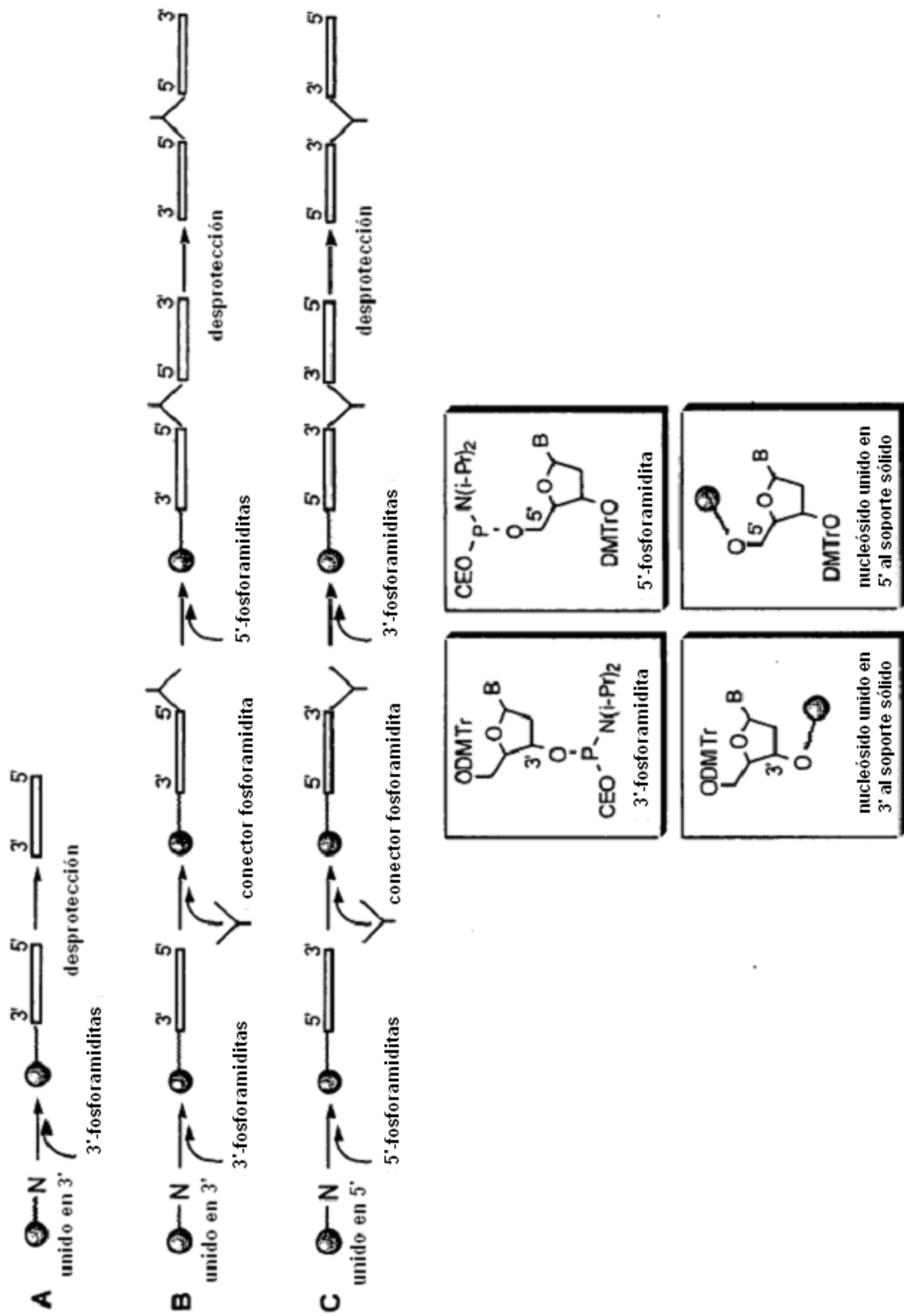


Figura 1

Síntesis Paralela de Inmunómeros

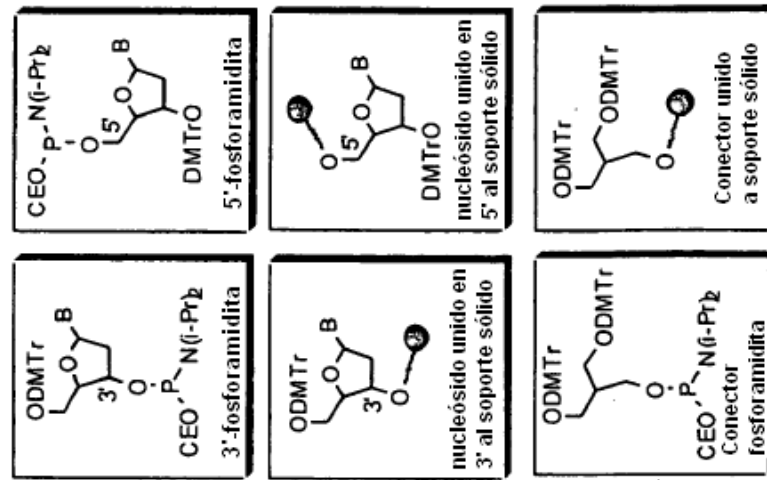
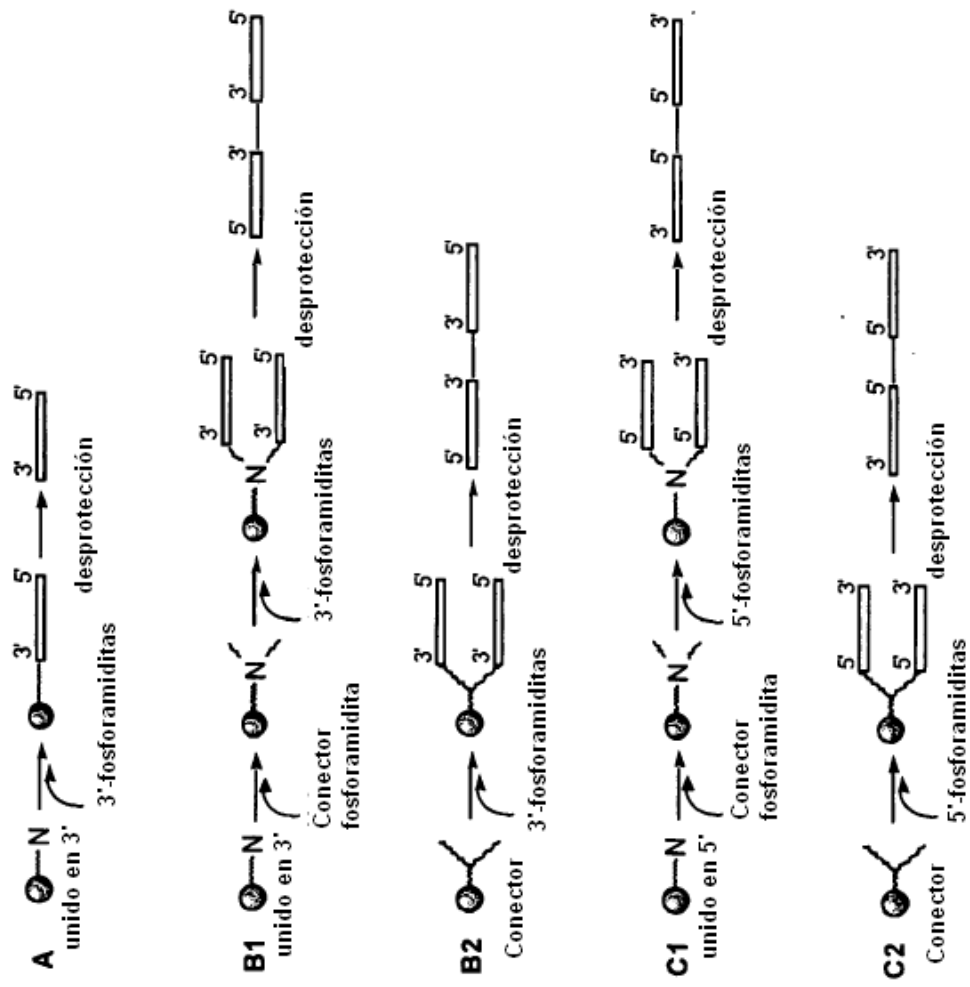


Figura 2

Figura 3A.

Actividad de agonistas de TLR9 en células HEK293 que expresan mTLR9

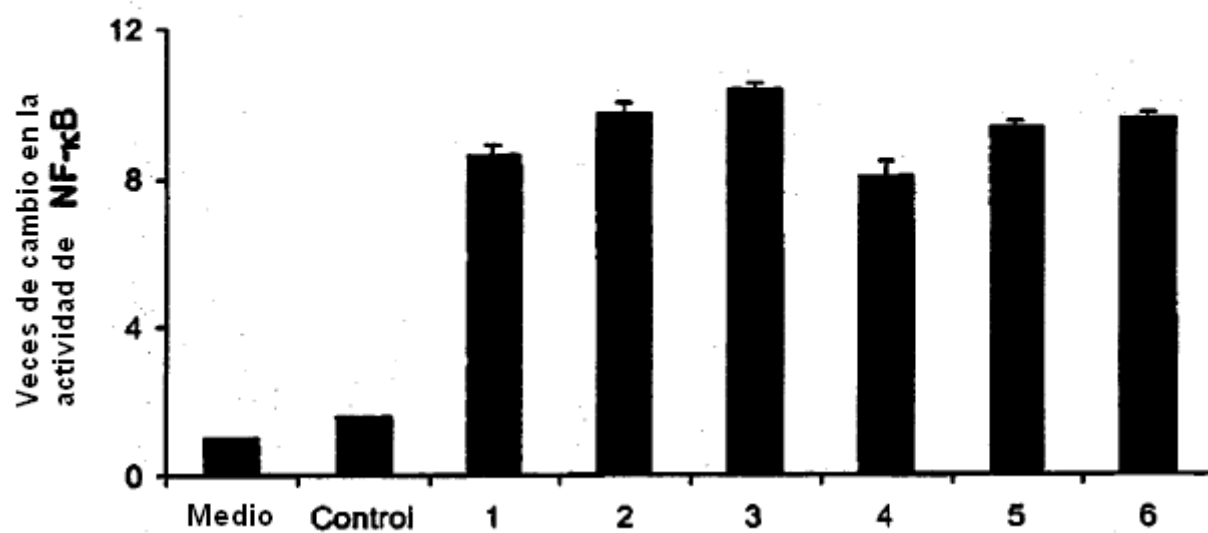


Figura 3B.

Actividad de agonistas de TLR9 en células HEK293 que expresan mTLR9

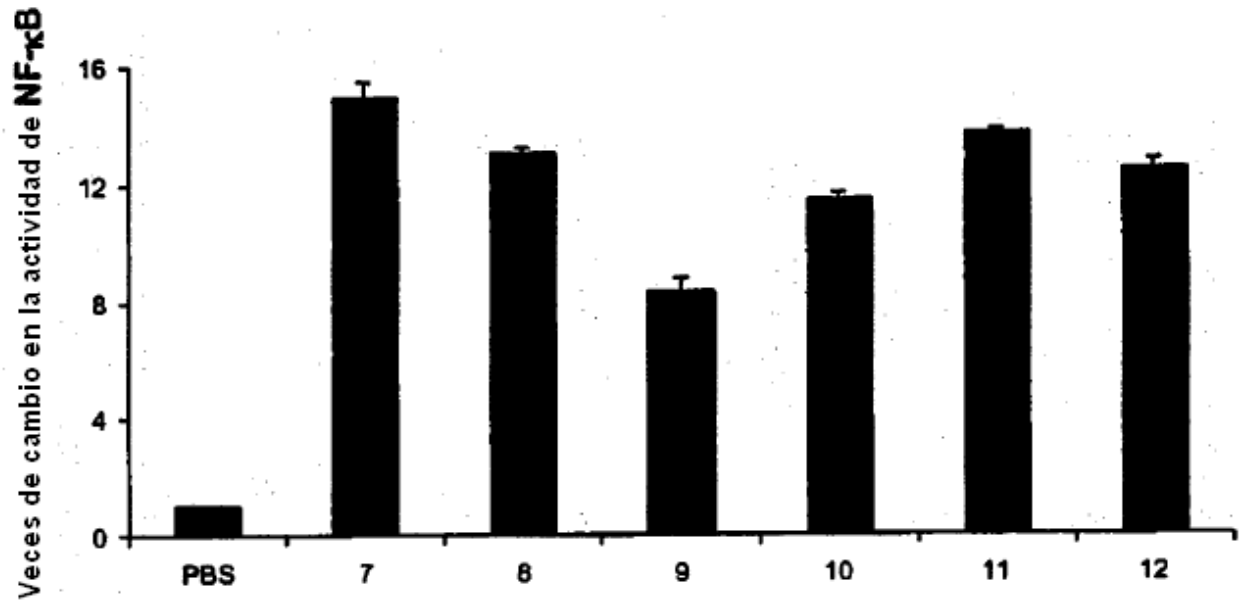


Figura 3C.

Actividad de agonistas de TLR9 en células HEK293 que expresan mTLR9

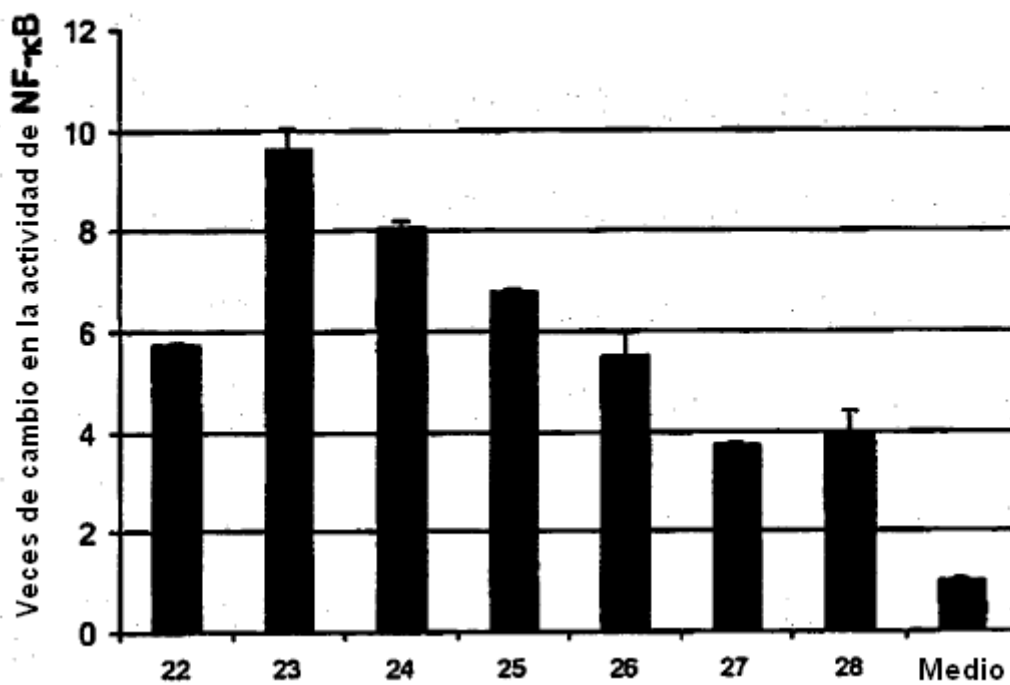


Figura 3D.

Actividad de agonistas de TLR9 en células HEK293 que expresan mTLR9

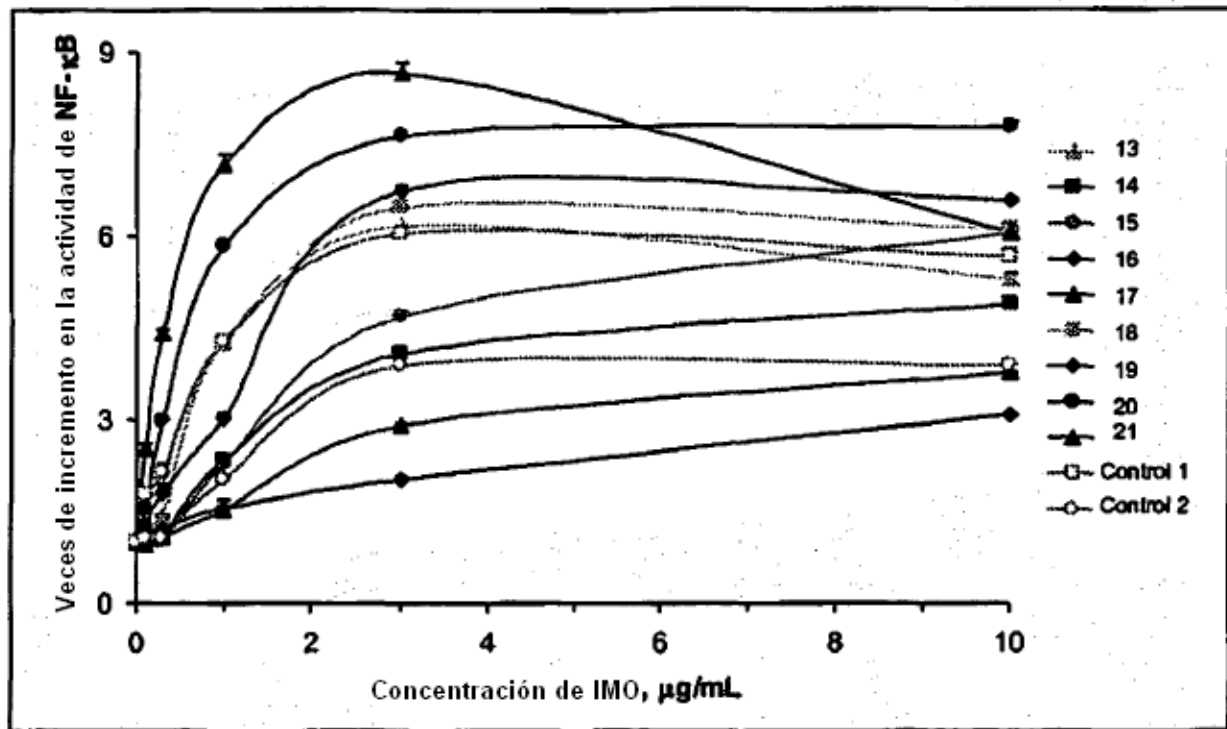


Figura 3E.

Actividad de agonistas de TLR9 en células HEK293 que expresan mTLR9

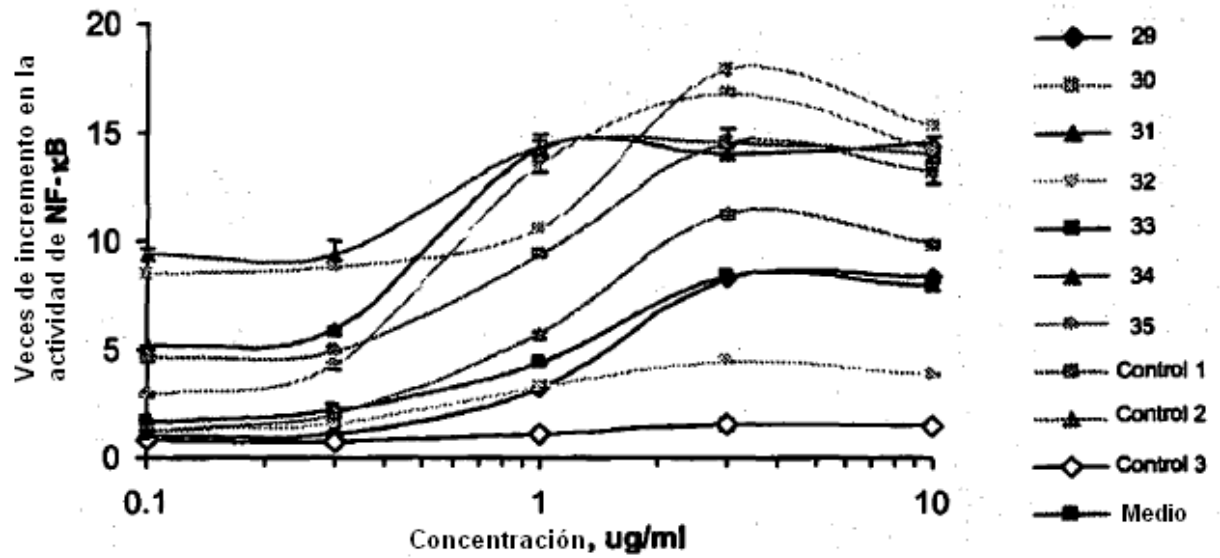


Figura 3F.

Actividad de agonistas de TLR9 en células HEK293 que expresan mTLR9

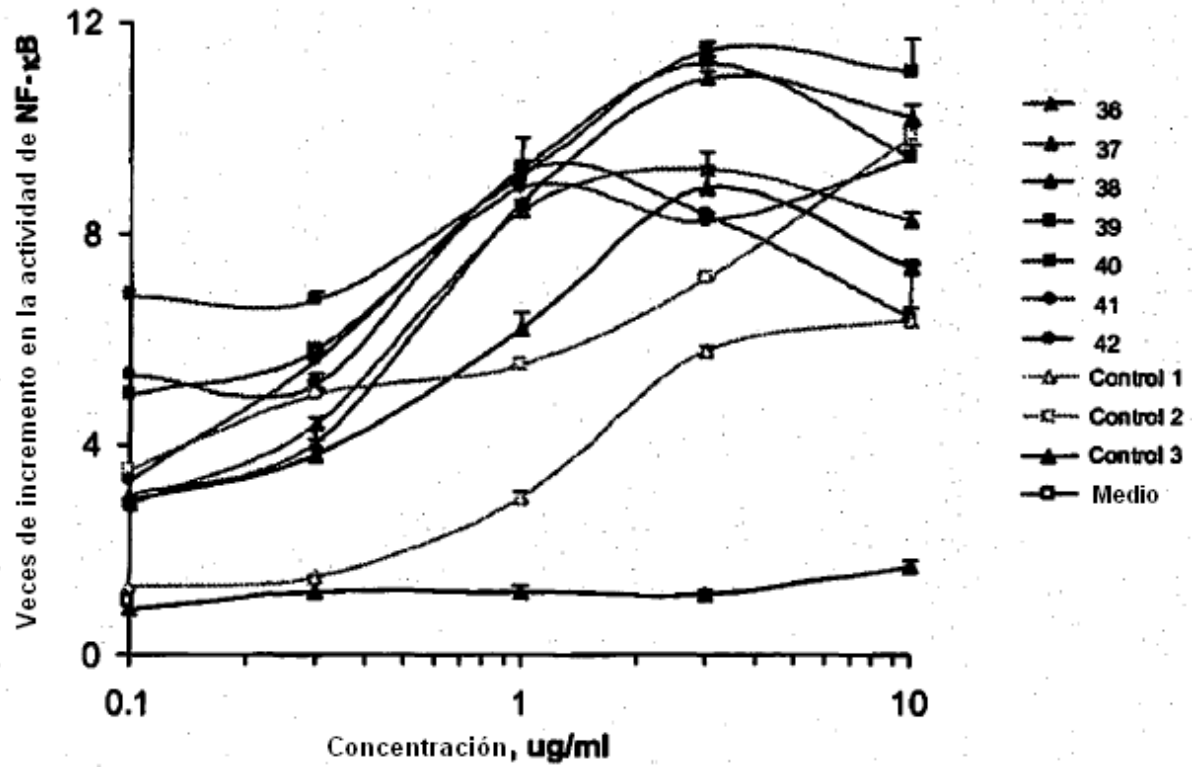


Figura 3G.

Actividad de agonistas de TLR9 en células HEK293 que expresan mTLR9

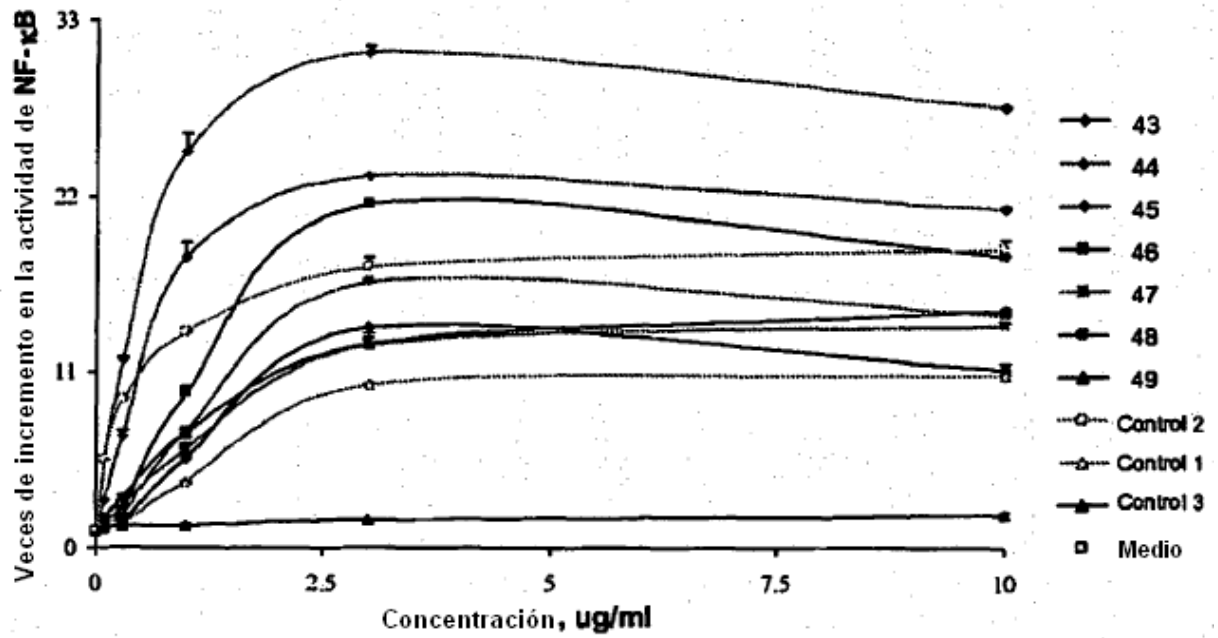


Figura 4A.

Perfiles de citoquina/quimioquina inducidos en cultivos de PBMC humanas

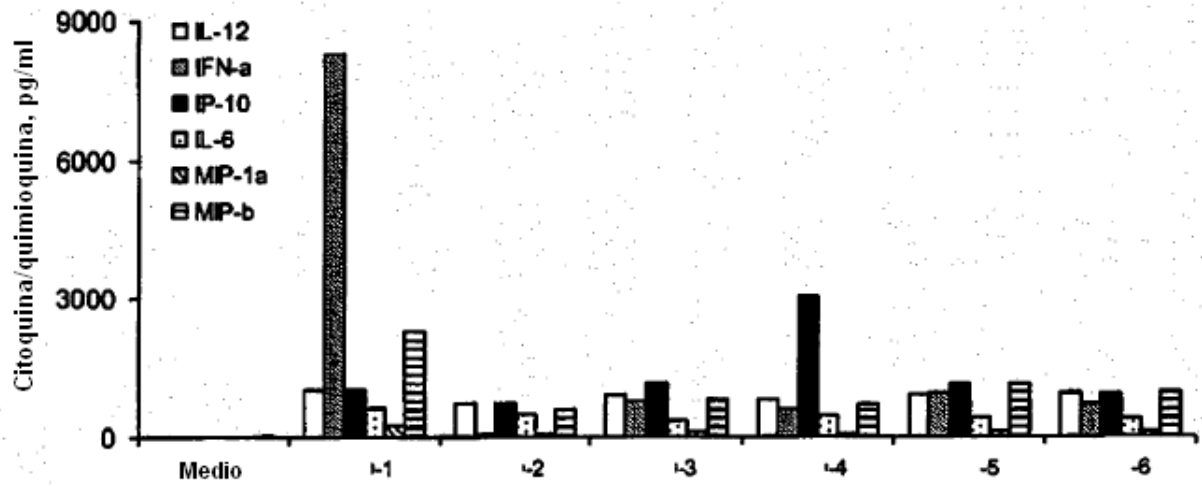


Figura 4B.

Perfiles de citoquina/quimioquina inducidos en cultivos de PBMC humanas

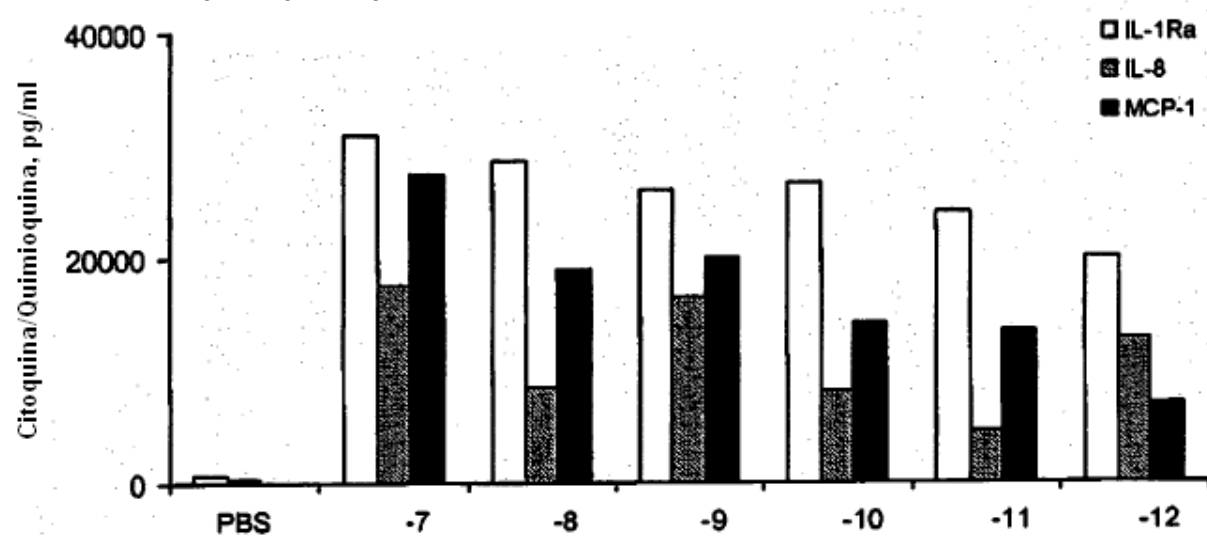


Figura 4C-4H.

Perfiles de citoquina/quimioquina inducidos en cultivos de PBMC humanas

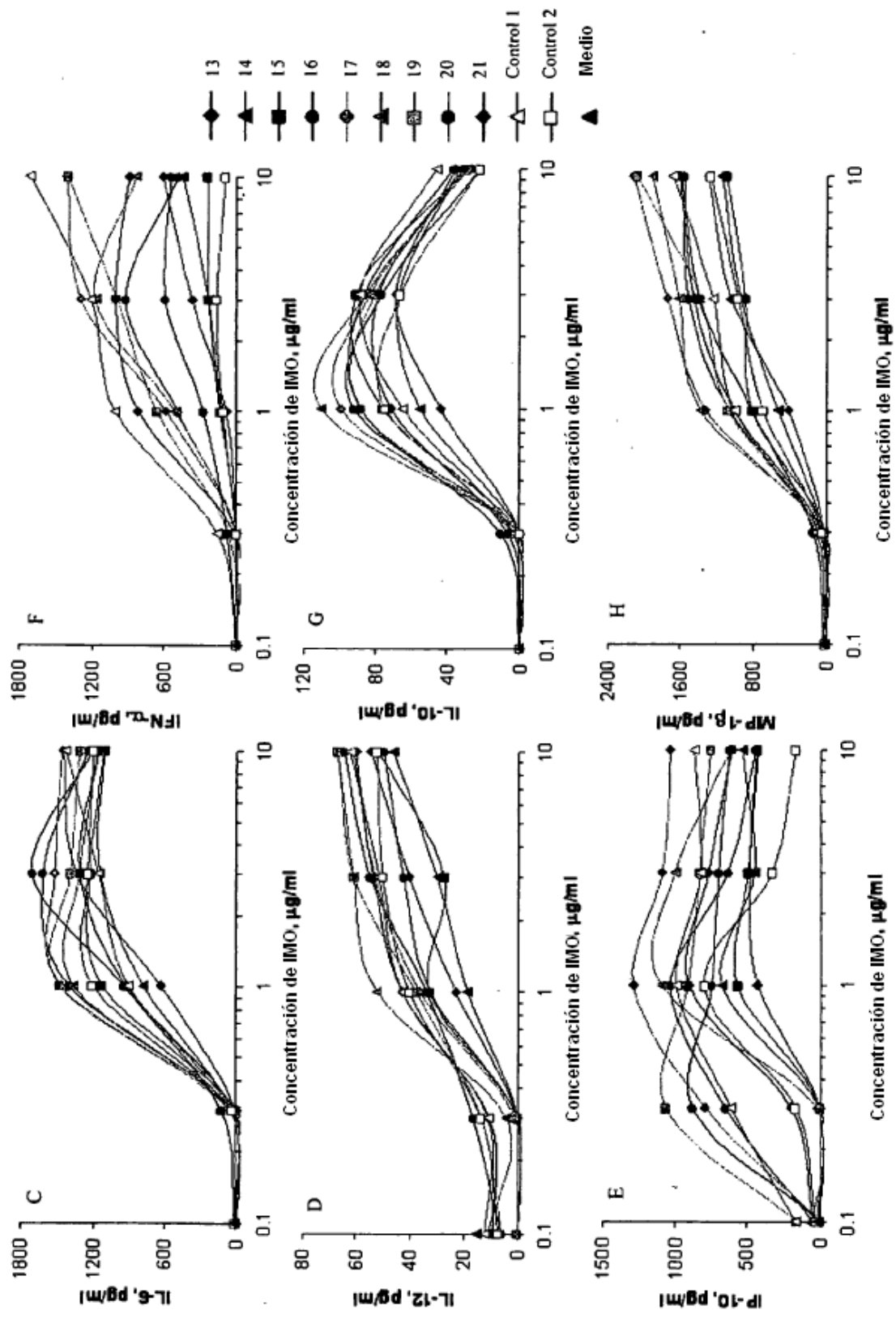


Figura 4l.

Perfiles de citoquina/quimioquina inducidos en cultivos de PBMC humanas

Compuesto No.	IFN- α (pg/ml)	IFN- α (pg/ml)
	10 μ g/ml	1 μ g/ml
22		
23		2270.9
24		1639.9
25	1344.8	
26	109.2	
27	0	
28	904.0	
Medio	29.9 / 0	25.7

Figura 4J.

Perfiles de citoquina/quimioquina inducidos en cultivos de PBMC humanas

Compuesto No.	IL-6 (pg/ml)	IL-6 (pg/ml)
	10 µg/ml	1 µg/ml
22	456.1	
23		3115.2
24		2936.1
25	591.2	
26	228.3	
27	67.8	
28	112.2	
Medio.	13.4 / 4.97	4.76

Figura 4K.

Perfiles de citoquina/quimioquina inducidos en cultivos de PBMC humanas

Compuesto No.	IL-12(pg/ml)	IL-12 (pg/ml)
	10 µg/ml	1 µg/ml
22	94.25	
23		795.3
24		559.0
25	41.96	
26	95.11	
27	23.39	
28	36.43	
Medio	9.2 / 9.36	52.2

Figura 4L.

Perfiles de citoquina/quimioquina inducidos en cultivos de PBMC humanas

Compuesto No.	iP-10 (pg/ml)	iP-10 (pg/ml)
	10 µg/ml	1 µg/ml
22	661.7	
23		2998.3
24		1790.5
25	1247.7	
26	642.7	
27	139.7	
28	3650.6	
Medio	8.0 / 29.3	22.7

Figura 4M.

Perfiles de citoquina/quimioquina inducidos en cultivos de PBMC humanas

Compuesto No.	MIP- α (pg/ml)	MIP- α (pg/ml)
	10 μ g/ml	1 μ g/ml
22	92.65	
23		458.4
24		477.0
25	281.3	
26	218.3	
27	70.07	
28	106.17	

Figura 4N.

Perfiles de citoquina/quimioquina inducidos en cultivos de PBMC humanas

Compuesto No.	MIP- β (pg/ml)	MIP- β (pg/ml)
	10 μ g/ml	1 μ g/ml
22	280.93	
23		5208.0
24		4595.8
25	1569.1	
26	1214.1	
27	95.7	
28	450.9	
Medio	38.3 / 29.03	52.7

Figura 4O-4T.

Perfiles de citoquina/quimioquina inducidos en cultivos de PBMC humanas

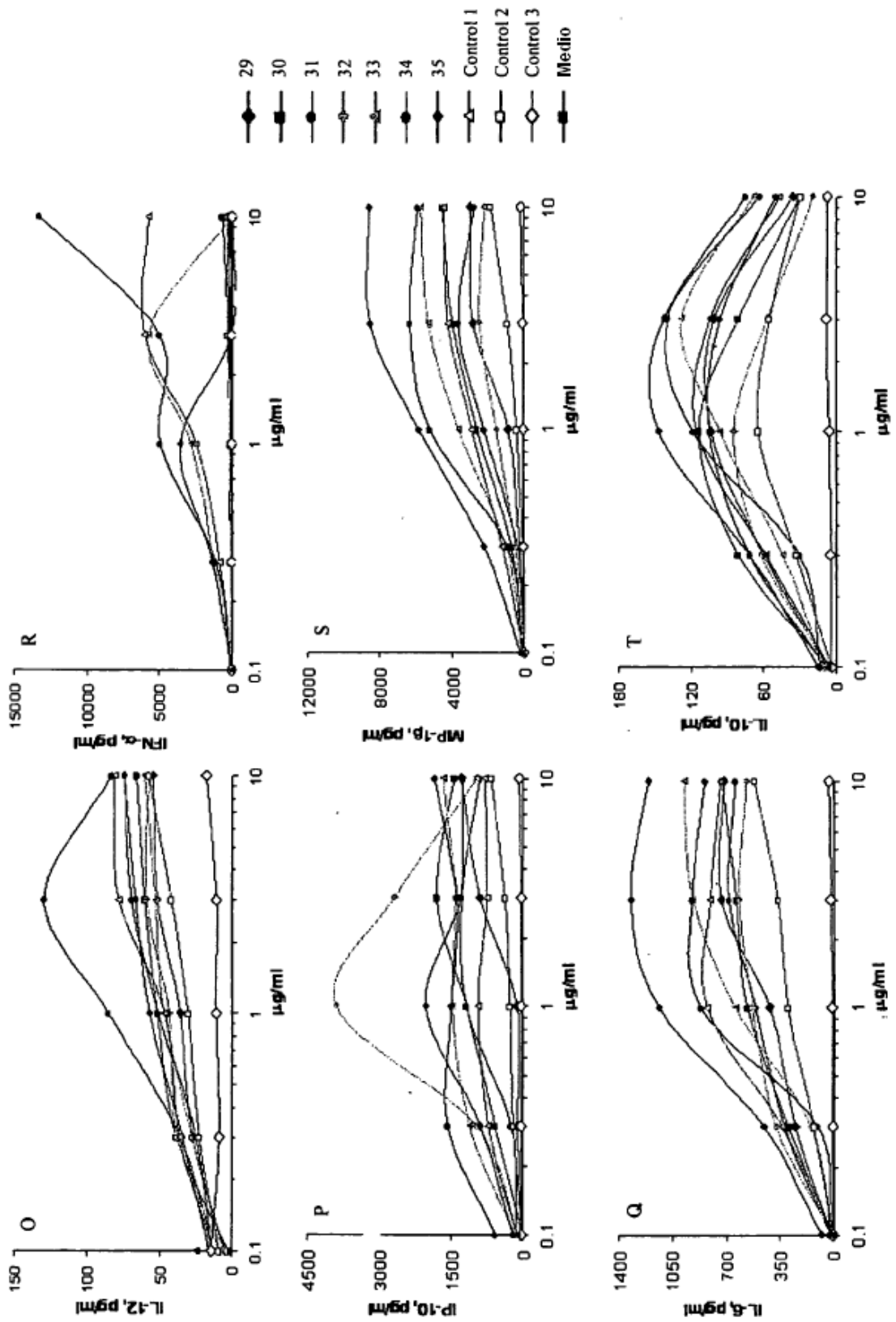


Figura 4U-4Z.

Perfiles de citoquina/quimioquina inducidos en cultivos de PBMC humanas

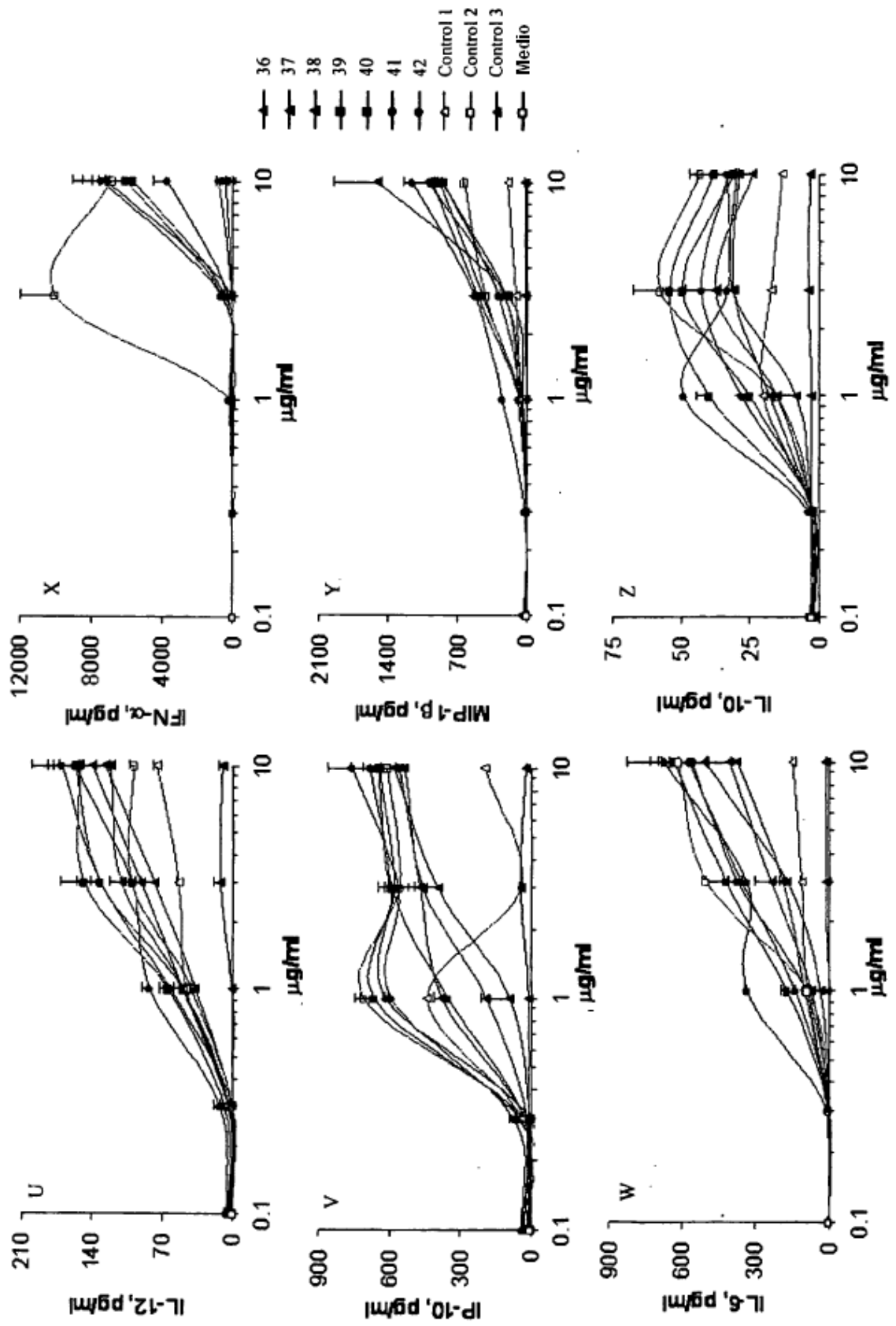


Figura 4AA-4FF.

Perfiles de citoquina/quimioquina inducidos en cultivos de PBMC humanas

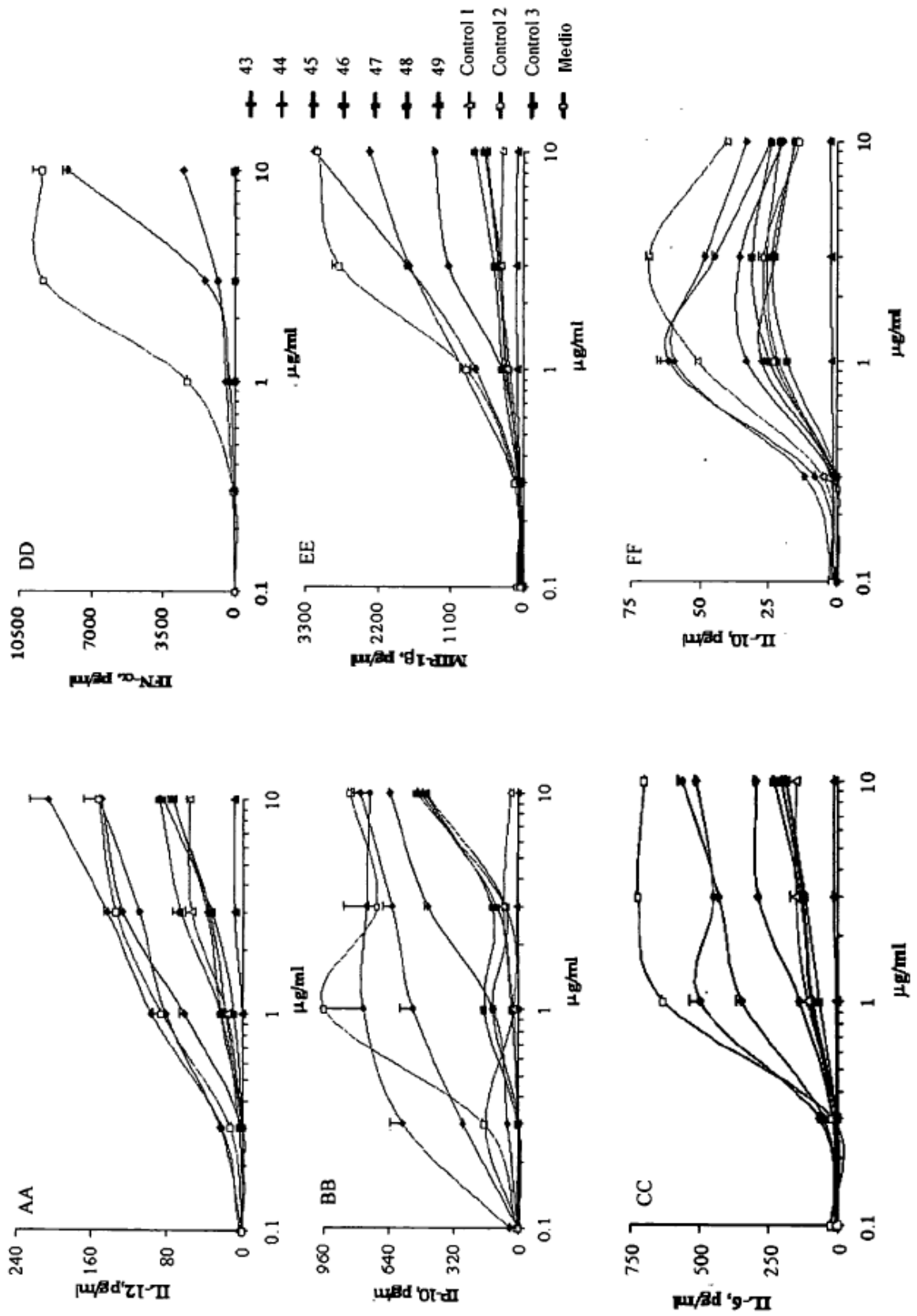


Figura 5A.

Perfiles de citoquina/quimioquina inducidos en cultivos de pDC humanas

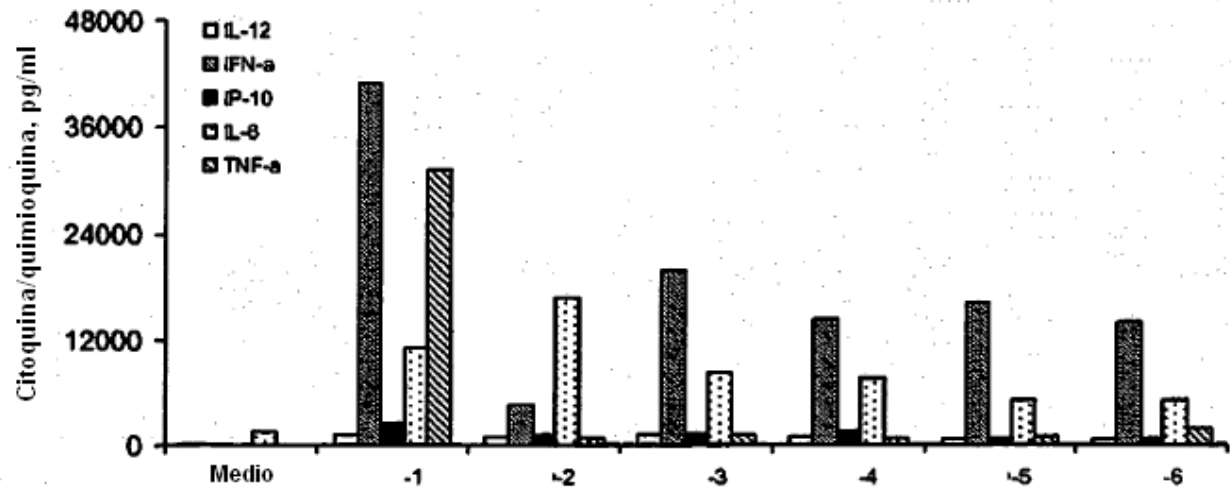


Figura 5B.

Perfiles de citoquina/quimioquina inducidos en cultivos de pDC humanas

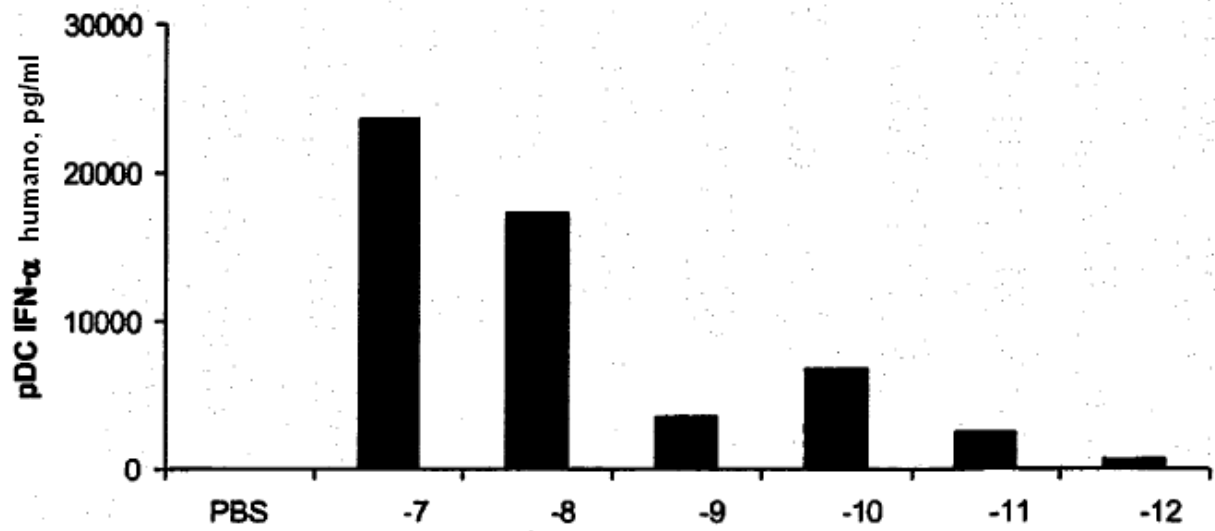


Figura 6A.

Proliferación de células B humanas

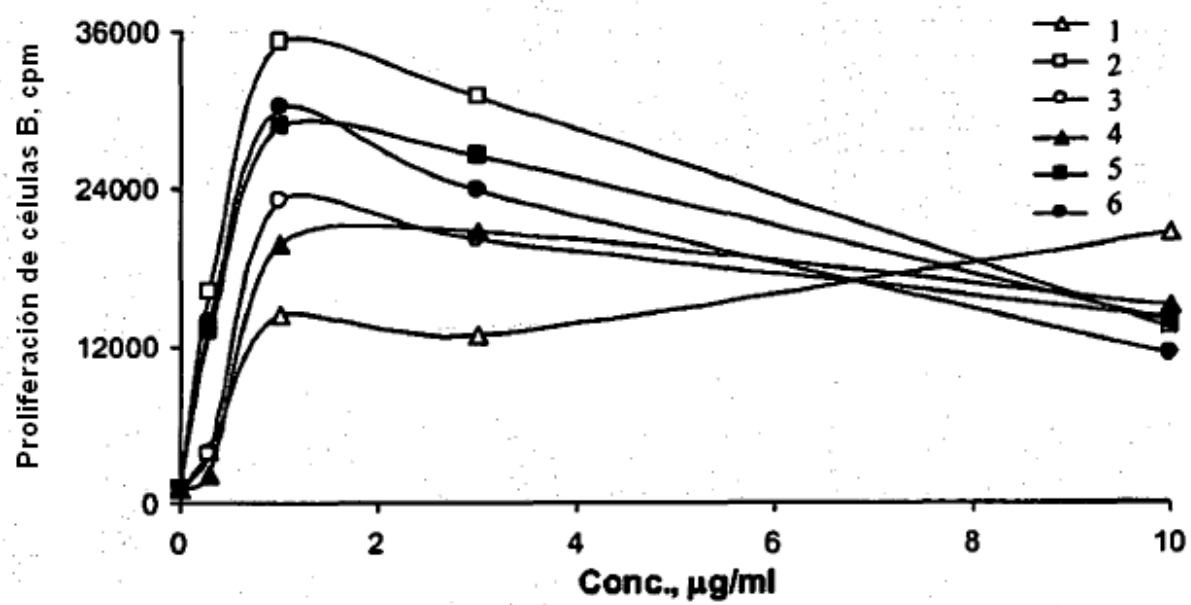


Figura 6B.

Proliferación de células B humanas

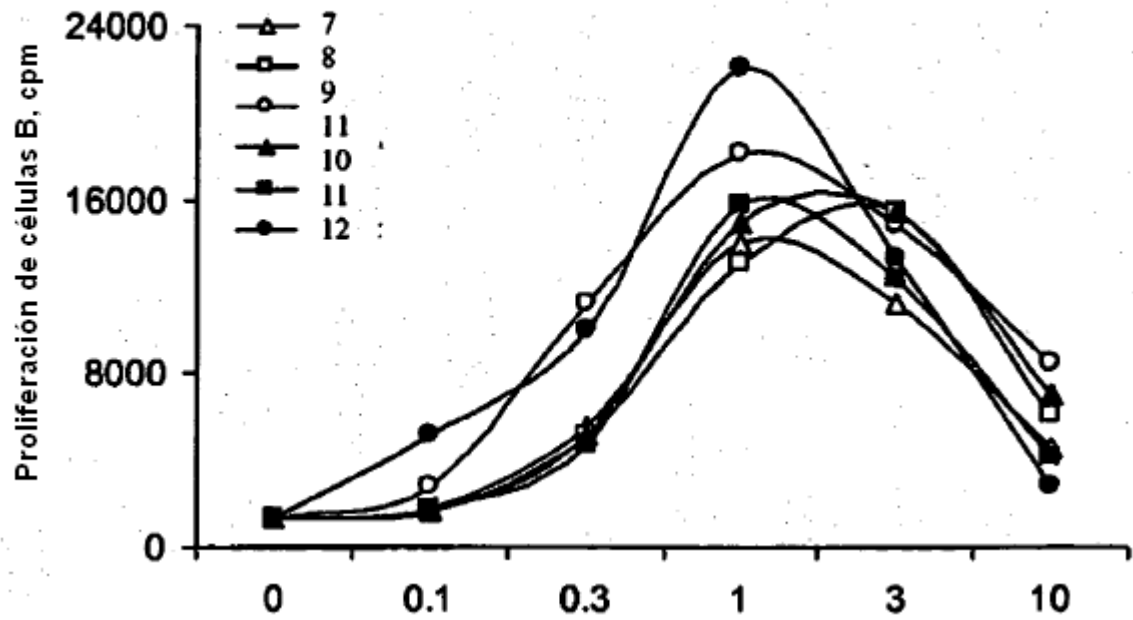


Figura 6C.

Proliferación de células B humanas

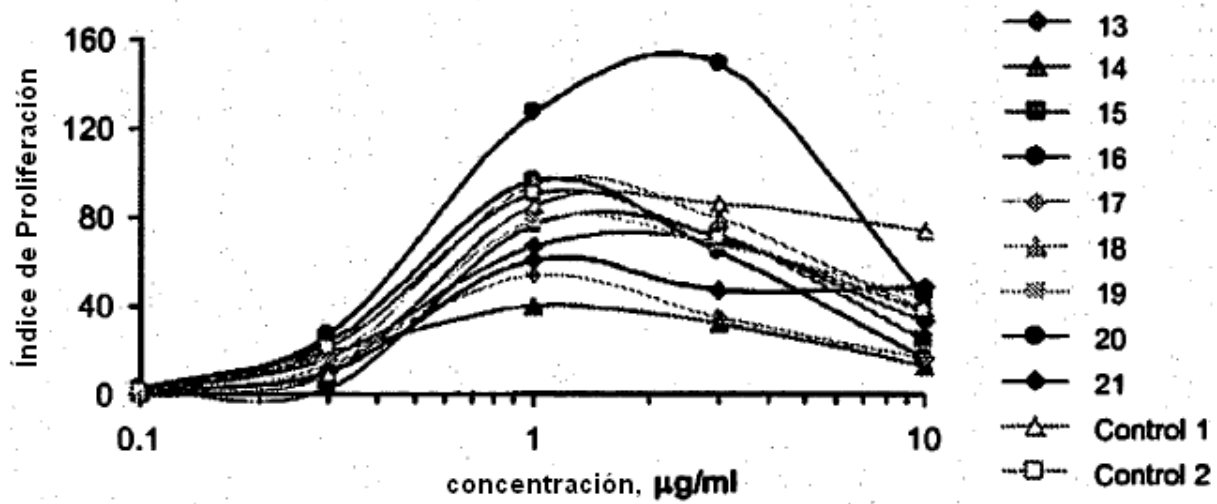


Figura 6D.

Proliferación de células B humanas

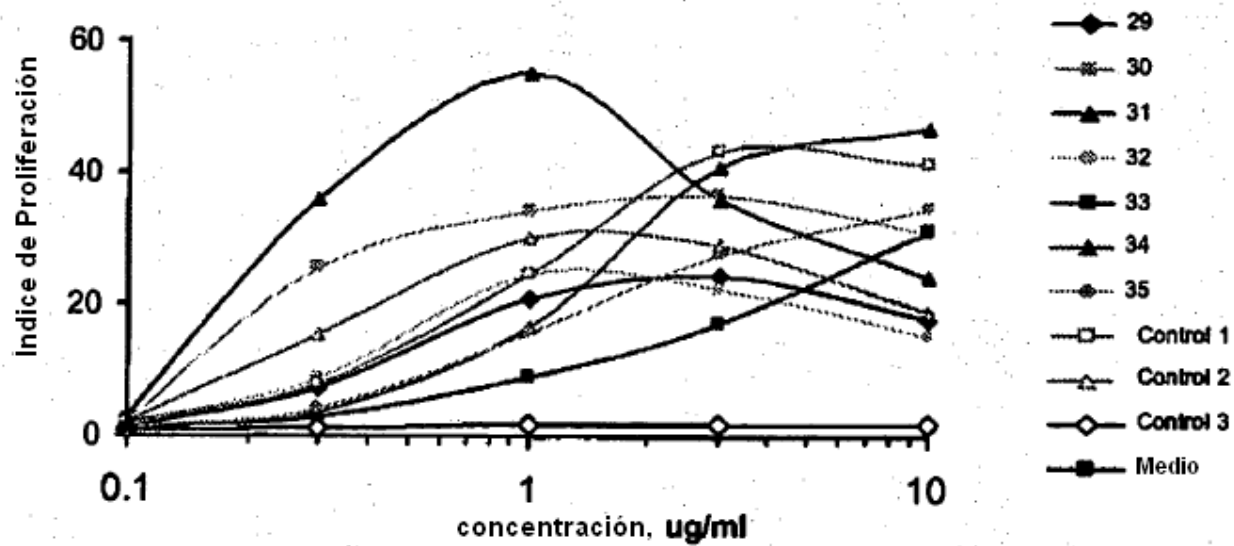


Figura 6E.

Proliferación de células B humanas

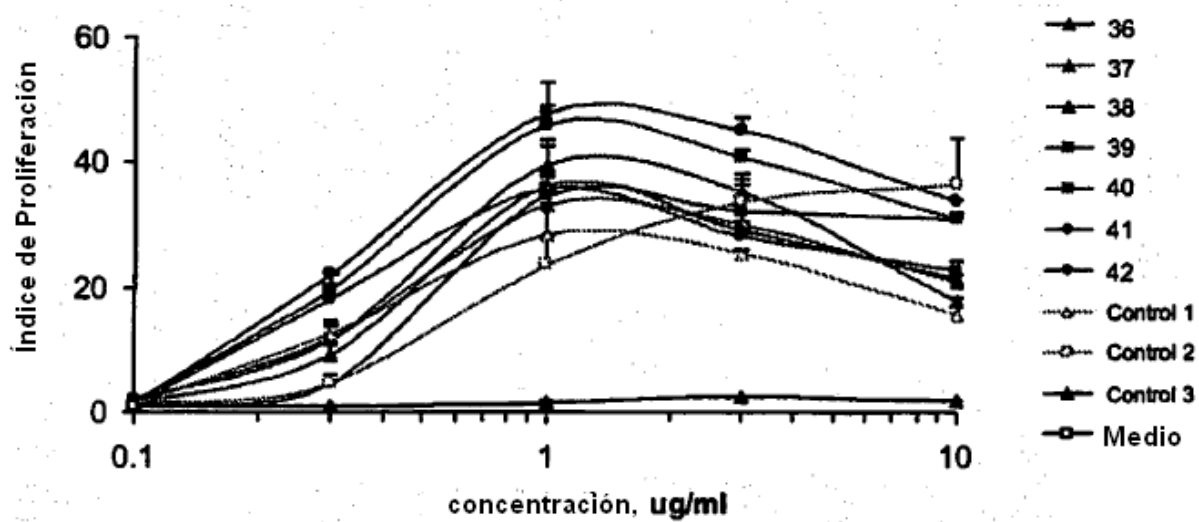


Figura 6F.

Proliferación de células B humanas

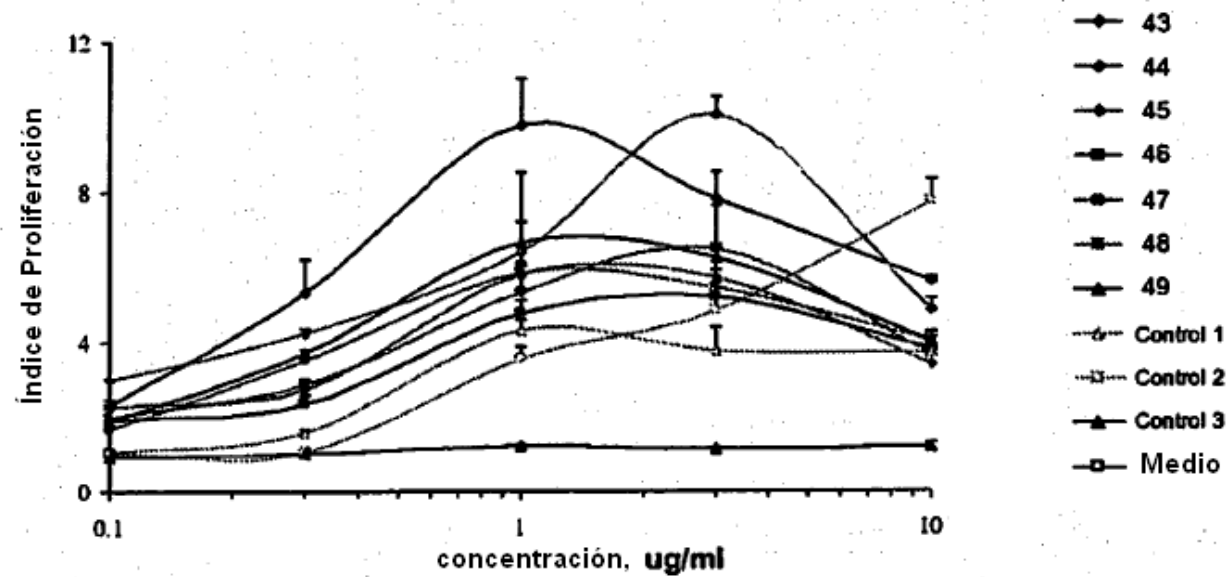


Figura 7A.

Inducción in vivo de citoquinas/quimioquinas por agonistas de TLR9 en ratones C57B1/6

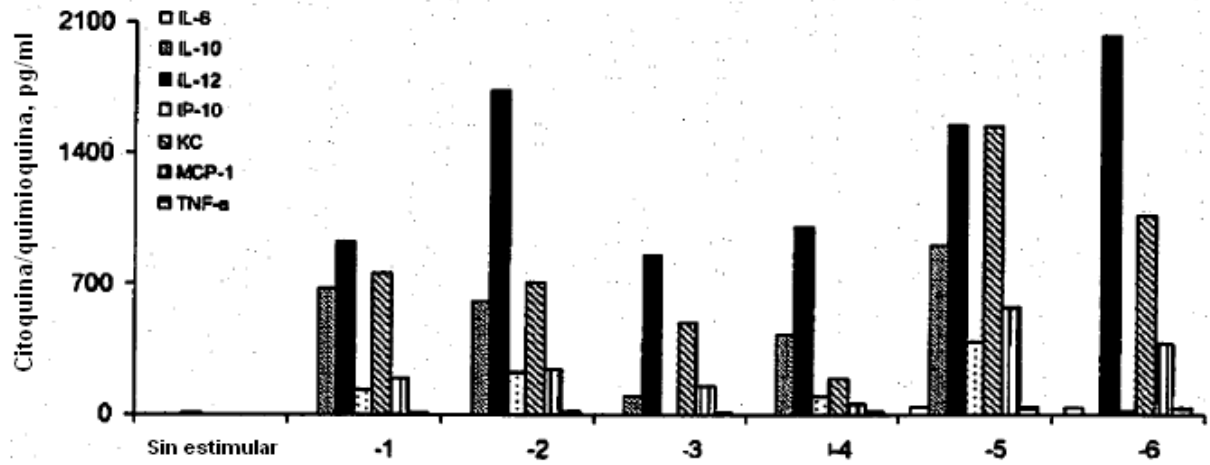


Figura 7B.

Inducción in vivo de IL-12 por agonistas de TLR9 en ratones BALB/c

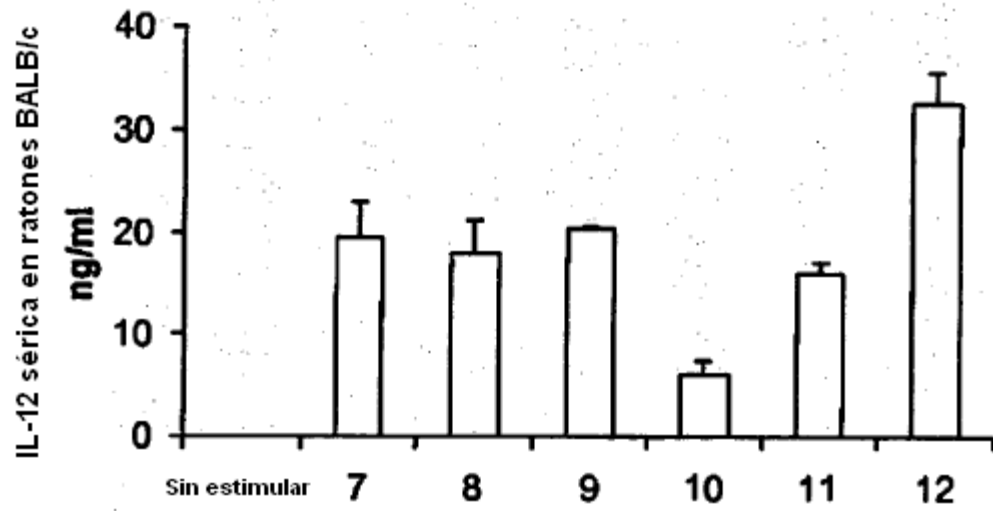


Figura 7C.

Inducción in vivo de IL-12 por agonistas de TLR9 en ratones BALB/c

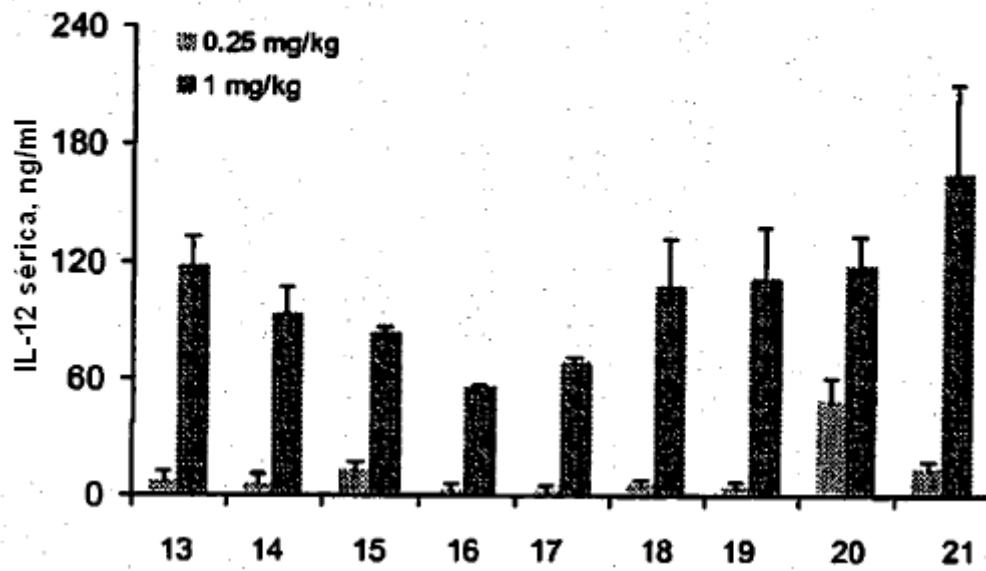


Figura 7D.

Inducción in vivo de IL-12 por agonistas de TLR9 en ratones BALB/c

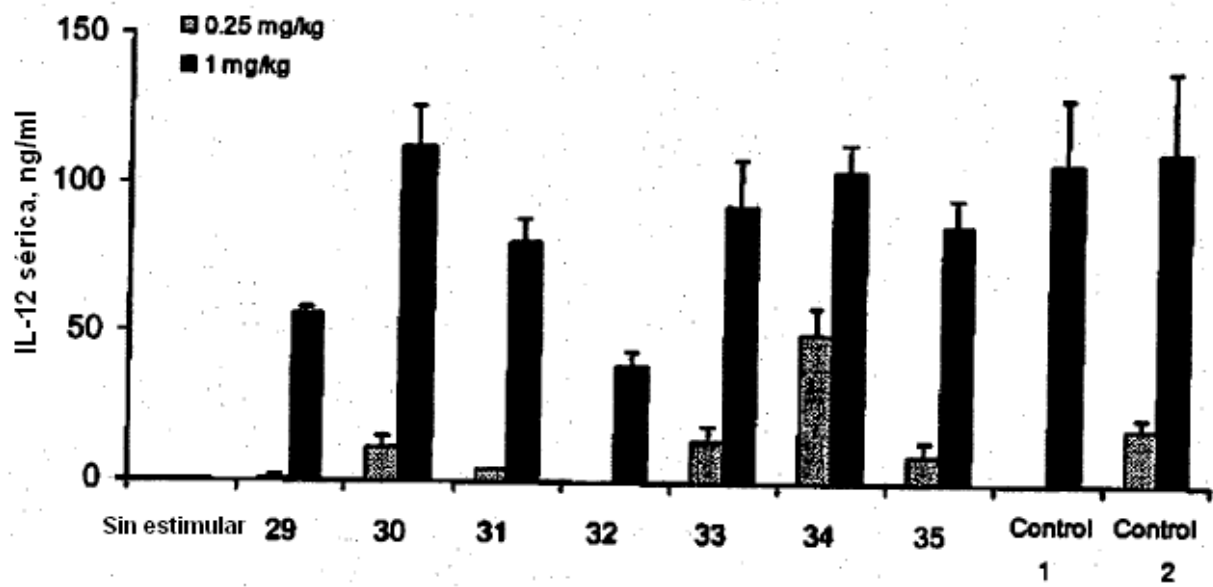


Figura 7E.

Inducción in vivo de IL-12 por agonistas de TLR9 en ratones BALB/c

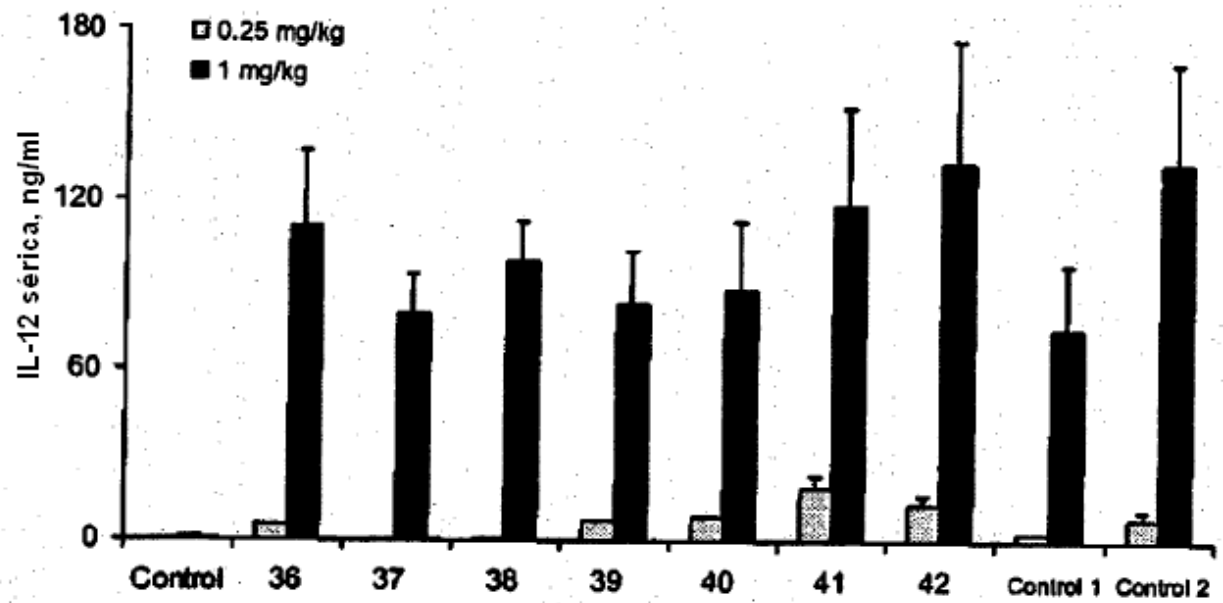


Figura 7F.

Inducción in vivo de IL-12 por agonistas de TLR9 en ratones BALB/c

