

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 542 511**

51 Int. Cl.:

C12N 15/113 (2010.01)

C07H 21/04 (2006.01)

A61K 48/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.05.2008 E 08755344 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.04.2015 EP 2158316**

54 Título: **Expresión génica y dolor**

30 Prioridad:

11.05.2007 US 917583 P

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

06.08.2015

73 Titular/es:

**ADYNXX, INC. (100.0%)
731 Market Street, Suite 420
San Francisco, CA 94103, US**

72 Inventor/es:

MAMET, JULIEN

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 542 511 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

Expresión génica y dolor

- 5 La presente solicitud reivindica la prioridad de la Solicitud Provisional de los EE.UU. N° 60/917.583, presentada el 11 de mayo de 2007.

Campo técnico

- 10 La presente invención se refiere a ácidos nucleicos bicatenarios, denominados oligonucleótidos señuelo, a sus composiciones farmacéuticas, y al uso de dichos oligonucleótidos señuelo y sus composiciones farmacéuticas para modular la señalización nociceptiva y para prevenir y/o tratar el dolor.

Antecedentes de la invención

- 15 El dolor puede definirse como una sensación desagradable y una experiencia emocional asociada con el daño del tejido real o potencial, o describirse en términos de dicho daño. El dolor crónico afecta al 40 % de la población de los EE.UU. y está asociado con numerosas dolencias médicas perjudiciales. Generalmente, el debilitamiento persistente y muy elevado, dolor crónico, viene acompañado por debilidad, insomnio, ausencia de apetito, irritabilidad y depresión. Con el tiempo, la calidad de vida se ve afectada profundamente y a menudo los pacientes no pueden realizar tareas sencillas de la vida cotidiana.

- 20 Los tratamientos contra el dolor, utilizados actualmente, aplican una escala contra el dolor en tres etapas que recomienda la administración de fármacos como se indica a continuación: no opiáceos (por ejemplo, aspirina, acetaminofeno, *etc.*), a continuación, según sea necesario, opiáceos suaves (por ejemplo, codeína) y finalmente, opiáceos fuertes (por ejemplo, morfina). A pesar de este arsenal de fármacos, alrededor de un 50 % de pacientes con dolor crónico no es tratado eficazmente.

- 30 La ineficacia del tratamiento contra el dolor real se debe, entre otras, a características de toxicidad significativas con los tratamientos de fármacos existentes. La toxicidad de leve a grave está inducida por todas las clases de fármacos contra el dolor: fármacos inflamatorios no esteroideos, que producen daños gastrointestinales, los inhibidores de COX₂ (coxibs) están asociados con insuficiencia cardíaca, y los opiáceos son responsables de numerosos efectos secundarios que incluyen, depresión respiratoria, sedación, funcionamientos digestivos incorrectos y adicción.

- 35 Los factores de transcripción son importantes factores en las rutas de señalización múltiples y controlan frecuentemente la expresión concurrente de numerosos genes. Muchos factores de transcripción están implicados en la regulación y expresión de los genes que están implicados en el dolor incluyendo, pero sin limitarse a, factores POU, factores estimuladores corriente arriba (USF), EGR1, proteína de unión al elemento de respuesta del AMPc / activación de los factores de transcripción (CREB/ATF), proteína de activación 1 (AP1), factor de respuesta sérico (SRF), factor de transcripción selectivo del promotor (SP1) y el factor de transcripción 1 relacionado con el retraso en el crecimiento (RUNX1).

- 40 De esta manera, existe un significativo potencial terapéutico en la inhibición de los factores de transcripción a fin de controlar la expresión de los genes implicados en el dolor. Por consiguiente, es necesario que sean inhibidores de los factores de transcripción selectivos, fácilmente disponibles y no tóxicos.

Resumen de la invención

- 50 La presente invención satisface esta y otras necesidades proporcionando oligonucleótidos señuelo, por ejemplo, oligonucleótidos bicatenarios, que comprenden: (a) la secuencia de SEC ID N°: 42; (b) una secuencia que tiene al menos un 90 % de identidad con la secuencia de SEC ID N°: 42 y que comprenden uno o más sitios de unión al factor de transcripción; o (c) una secuencia que tiene al menos un 85 % de identidad con la SEC ID N°: 42 y que comprende uno o más sitios de unión al factor de transcripción. Se proporcionan también composiciones farmacéuticas de estos señuelos y el uso de dichos oligonucleótidos señuelo y composiciones farmacéuticas para modular la señalización nociceptiva y para prevenir y/o tratar el dolor. En general, los oligonucleótidos señuelo son inhibidores de los factores de transcripción. Se proporciona también un oligonucleótido señuelo que consiste en la secuencia de SEC ID N°: 41.

- 60 En un aspecto, se proporcionan oligonucleótidos señuelo que comprenden uno o más sitios de unión al factor de transcripción, como se ha definido anteriormente. En determinadas realizaciones, cada sitio de unión al factor de transcripción se une a un factor de transcripción seleccionado entre el grupo que consiste en POU1F1, POU2F, POU3F, POU4F1, POU5F1, USF, EGR1, CREB/ATF, AP1, CEPB, SRF, ETS1, MEF2, SP1, RUNX, NFAT, ELK1, factores complejos ternarios, STAT, GATA1, ELF1, un factor nuclear de granulocitos/macrófagos, HNF1, ZFX3, IRF, TEAD1, TBP, NFY, factores de unión a la secuencia cacc, KLF4, KLF7, IKZF, MAF, REST, HSF, factores de transcripción KCNIP3 y PPAR. En determinadas realizaciones, el factor de transcripción que se une a un sitio de unión al factor de transcripción es un factor de transcripción humano. En otras realizaciones, el factor de

transcripción que se une a un sitio de unión al factor de transcripción es un factor de transcripción no humano (por ejemplo, un ave, mamífero (por ejemplo, ratón, rata, perro, gato, caballo, vaca, etc.) o un factor de transcripción de primates).

5 En un aspecto relacionado, se proporcionan oligonucleótidos señuelo que comprenden dos o más sitios de unión a factores de transcripción. En determinadas realizaciones, cada sitio de unión al factor de transcripción se une a un factor de transcripción seleccionado entre el grupo que consiste en POU1F1, POU2F, POU3F, POU5F1, USF, EGR1, CREB/ATF, AP1, CEBP, SRF, ETS1, MEF2, SP1, RUNX, NFAT, ELK1, factores complejos ternarios, STAT, GATA1, ELF1, un factor nuclear de granulocitos/macrófagos, POU4F1, HNF1, ZFH3, IRF, TEAD1, TBP, NFY, factores de unión a la secuencia cacc, KLF4, KLF7, IKZF, MAF, REST, HSF, factores de transcripción KCNIP3 y PPAR. En determinadas realizaciones, la posición relativa de los dos sitios de unión al factor de transcripción en el señuelo modula (por ejemplo, aumenta) la afinidad de unión entre un factor de transcripción y su sitio de unión al factor de transcripción, en comparación con la afinidad de unión entre el factor de transcripción y un señuelo que tiene un único sitio de unión al factor de transcripción. En determinadas realizaciones, la posición relativa de los dos sitios de unión al factor de transcripción el señuelo promueve la dimerización de los factores de transcripción unidos a los sitios.

20 Como se describe en el presente documento, los oligonucleótidos señuelo pueden comprender: (a) una secuencia seleccionada entre el grupo que consiste en las SEC ID N°: 1-40, 45 y 47-53; o (b) una secuencia que tiene al menos un 50 % de identidad con una secuencia seleccionada entre el grupo que consiste en las SEC ID N°: 1-40, 45 y 47-53.

25 En determinadas realizaciones, se pueden proporcionar los oligonucleótidos señuelo como sales, hidratos, solvatos o derivados de N-óxidos.

30 En otro aspecto, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden oligonucleótidos señuelo de la invención. Las composiciones farmacéuticas comprenden generalmente uno o más oligonucleótidos señuelo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

35 En otro aspecto, se proporciona un oligonucleótido señuelo de la invención para el uso en métodos para tratar o prevenir el dolor. Los métodos implican generalmente administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento o prevención una cantidad terapéuticamente eficaz de un oligonucleótido señuelo de la invención, o una composición farmacéutica del mismo.

40 En otro aspecto, se proporciona un oligonucleótido señuelo de la invención para uso en métodos para modular la transcripción de un gen en una célula implicada en la señalización nociceptiva, tal como un ganglio de la raíz dorsal y/o una neurona de la médula espinal. Los métodos comprenden generalmente administrar a la célula una cantidad eficaz de un oligonucleótido señuelo.

45 En otro aspecto, se proporciona un oligonucleótido de la invención para uso en métodos para modular la señalización nociceptiva en una célula implicada en la señalización nociceptiva, tal como un ganglio de la raíz dorsal y/o una neurona de la médula espinal. Los métodos comprenden generalmente administrar a la célula una cantidad eficaz de un oligonucleótido señuelo.

50 Se describen también, métodos para controlar la degradación proteolítica de las proteínas implicadas en la señalización nociceptiva en una célula. Los métodos comprenden generalmente administrar a la célula una cantidad eficaz de un oligonucleótido señuelo.

Breve descripción de los dibujos

55 **Fig. 1. A. Control de la hibridación de un duplete señuelo.** La SEC ID N°: 40 (34 pb) y la SEC ID N°: 44 (20 pb) se usaron para controlar la hibridación de secuencias señuelos de tamaños diferentes en un gel de agarosa al 2,5 %. Una única cadena individual migra más rápidamente que las cadenas dobles señuelos. **B. Sensibilidad ELISA al factor de transcripción.** Unión de hEGR1 a la SEC ID N° 40 acoplada a biotina: se midió en presencia tanto de 5 µg, 10 µg o 15 µg de extractos nucleares de células K-562 (estimuladas por TPA). Se muestran los valores de la DO_{450nm} obtenidos de cada cantidad de proteínas. **C. Control de la especificidad.** Se controló la ausencia de unión no específica mediante secuencias señuelos en experimentos ELISA comparando la actividad de la unión de hEGR1 de la SEC ID N°: 40 a oligonucleótidos no emparejados y mutados formados por la hibridación de la secuencia de SEC ID N°: 43 con la secuencia de SEC ID N°: 46 (denominados a partir de ahora en el presente documento SEC ID N°: 43/46). Se biotinilaron la SEC ID N°: 40 y la SEC ID N°: 43/46. Se muestran los valores de DO_{450nm} obtenidos de cada secuencia.

65 **Fig. 2. A. Afinidad relativa.** Se llevaron a cabo los análisis ELISA de competición cuantitativos que implicaban hEGR1 utilizando una concentración constante de la SEC ID N°: 40 biotinilada: (128 nM) como la sonda y 10 µg de extracto de proteínas. La mezcla sonda-proteína se incubó con concentraciones crecientes de la SEC ID N°: 40, la SEC ID N°: 41 o la SEC ID N°: 42 competidoras. Se midió la inhibición de la unión de hEGR1 por la

sonda para cada competidora a diversas concentraciones y se ajustaron las curvas de inhibición resultantes a un modelo de desintegración exponencial. Las CI_{50} respectivas son 215 nM, 250 nM y 99 nM. Se proporcionan los promedios \pm SEM como un porcentaje de la unión máxima de hEGR1 obtenida con la sonda en ausencia del competidor; n= 2-4. **B. Especificidad relativa.** Se midió la unión relativa de los oligonucleótidos EGR1 señuelos a los factores de transcripción hSP1 y hWT1 se midió usando ELISA cuantitativos. Gráfica de la parte superior: los valores de unión a DO representativos de la SEC ID N°: 40 (128 nM) a cualquier factor de transcripción hSP1 o hWT1, en comparación con la unión a hEGR1, se detectaron con anticuerpos específicos del factor de transcripción tanto en presencia como en ausencia de la SEC ID N°: 42 competidora (512 nM). Por comparación, se muestra la SEC ID N°: 11 de unión a hSP1. Gráfica de la parte inferior: se presentan las curvas de inhibición de la unión de cada factor. Se proporcionan el promedio y SEM como porcentaje de la unión máxima de cada factor de transcripción observado en ausencia de competidor; Ab = anticuerpo, n=1-3.

Fig. 3. A. Sensibilidad SqRT-PCR. Se llevó a cabo la detección mediante la PCR del ARNm de *CDK5R1* y *ACTB* utilizando una cantidad constante de material de ADNc de partida y numerosos ciclos de PCR crecientes. Los tamaños de las bandas *CDK5R1* y *ACTB* son respectivamente de 711 nt y 198 nt (panel izquierdo). Los resultados indicaron una relación lineal entre las intensidades de la señal y el número de ciclos de la PCR (derecha); línea negra: *ACTB*, línea gris: *CDK5R1*, DO = densidad óptica de la banda. **B. Regulación en exceso del ARNm de *CDK5R1*.** Se muestran imágenes de geles usuales de la detección del ADNc de *CDK5R1* antes y después del tratamiento con vitaminas. Se muestra también la presencia de ARNm de *EGR1* en el control y en células HL60 tratadas con vitaminas. **C. Transfección de señuelos en células HL60.** Campo brillante y fotografías fluorescentes correspondientes de células HL60 24 h después de la transfección de la SEC ID N°: 40 con fluoresceína (500 nM). El campo de transfección calculado es del 70 %; n = 3. **D. Toxicidad del señuelo.** Se midió el porcentaje de células HL60 muertas 48 horas después de la transfección tanto de la SEC ID N°: 40 o la SEC ID N°: 42 (500 y 1000 μ M) utilizando la técnica de exclusión del azul de triptano; Se proporciona los resultados como promedio \pm SEM, n=2-4. **E. Control de la especificidad del señuelo.** La detección del ADNc desveló un aumento de tres veces en el nivel de expresión del ARNm de *CDK5R1* tras el tratamiento con 1,25-Dihidroxivitamina D3. La especificidad del tratamiento con el señuelo se controló comparando el nivel de inhibición de la expresión del ARNm de *CDK5R1* conferido por la SEC ID N°: 42 y la secuencia control SEC ID NO.: 43/46 (gráfica izquierda). La especificidad se controla adicionalmente mostrando la ausencia de efecto de la SEC ID N°: 42 sobre la regulación del gen *BCL2* (gráfica derecha). Se transfectaron las secuencias señuelo a 500 nM. Se proporcionan los valores como promedio \pm SEM, se normalizaron los niveles de expresión del ARNm frente al ARNm del *ACTB* (unidades arbitrarias); CTR = control, VIT = tratamiento con 1,25-Dihidroxivitamina D3. * = diferente del control, p < 0,01, n = 2-4.

Fig. 4. Respuestas a las dosis. Se midió el nivel de expresión del ARN de *CDK5R1* mediante la sqRT-PCR tras la transfección de concentraciones crecientes de oligonucleótidos EGR1 señuelos (250 nM, 500 nM, y 1000 nM). Se normalizó el nivel de expresión del ARNm de *CDK5R1* frente al ARNm de *ACTB* y se proporcionan los resultados como un porcentaje de inhibición del nivel de expresión máxima de *CDK5R1* 48 horas después de la aplicación de la 1,25-Dihidroxivitamina D3. Las concentraciones de la SEC ID N°: 40, la SEC ID N°: 41 y la SEC ID N°: 42 necesarias para obtener el 50 % de inhibición de la expresión del ARNm de *CDK5R1* (CI_{50}) fueron de 443 nM, 502 nM, y 136 nM, respectivamente; Se proporciona los resultados como promedio \pm SEM, * = diferente de la SEC ID N°: 41, p<0,05, n \geq 3. **D. Ilustración de la eficacia de los señuelos.** Se presentan productos representativos de la sqRT-PCR de *CDK5R1* separados en un gel de agarosa al 1 % antes y después del tratamiento tanto con la SEC ID N°: 40 como con la SEC ID N°: 42; CTR = control, VIT = tratamiento con 1,25-Dihidroxivitamina D3.

Fig. 5. C. Transfección de señuelos en células PC12. Campo brillante y que corresponde a fotografías fluorescentes de células PC 12 24 h después de la transfección de la SEC ID N°: 40 conjugada con fluoresceína. El campo de transfección calculado es del 80 %; n = 3. **B. Inhibición de la expresión basal de genes del dolor.** Se muestran los niveles de expresión de genes del dolor expresados en células PC 12 antes (barras blancas) y 24 h después de la transfección de la SEC ID N°: 42 (barras punteadas); Se proporciona los resultados como promedio \pm SEM, *p \leq 0,1, **p \leq 0,05, n = 2-5. **C. Inhibición de la regulación en exceso de genes del dolor.** Se muestra el nivel de expresión de once genes del dolor 24 h después del tratamiento con NGF + forskolina, antes y después de la transfección de la SEC ID N°: 42; se proporciona los valores como promedios \pm SEM, *p \leq 0,1, **p \leq 0,05 para diferentes del control, n = 2-4. **D. Ilustración de la inhibición de los señuelos.** Panel izquierdo: gel representativo que muestra las condiciones de control en la detección del ADNc de *Bdkrb2* (C) y después del tratamiento de la SEC ID N°: 42 (C+sec). Panel derecho: gel representativo que muestra la detección del ADNc de *Gch1* en el control (C), condiciones de NGF + forskolina (N) y NGF + forskolina + SEC ID N°: 42 (N+sec). **E. Control de la especificidad del señuelo.** Los genes *Gch1* y *Nos1* se regularon en exceso fuertemente por el tratamiento con NGF+ forskolina (control = barras blancas, NGF + forskolina = barras negras). Se comprobó la especificidad del tratamiento del señuelo en células PC 12 que muestran la ausencia del efecto por la secuencia del control SEC ID NO.: 43/46 (barras grises) sobre la regulación en exceso de los genes *Gch1* y *Nos1*, en comparación con la SEC ID N°: 42 (barras punteadas). Se transfectaron los señuelos a 500 nM. Se proporcionan los valores como promedio \pm SEM, se normalizaron los valores de expresión basándose en el nivel de expresión de *Gapdh* (unidades arbitrarias).

Fig. 6. A. Unión y especificidad de los señuelos. Se desarrollaron los ELISA tal como se ha descrito previamente con la SEC ID N°: 4, la SEC ID N°: 11, la SEC ID N°: 12, y la SEC ID N°: 15 (128 nM) biotiniladas. Se utilizaron anticuerpos primarios CREB/ATF, SP1, RUNX1 y NFATC1, respectivamente, para detectar la unión del factor de transcripción a las secuencias (barras blancas). Se comprobó la especificidad de cada unión en presencia de los respectivos competidores (2 μ M, barras negras). **B. Inhibición de la regulación en exceso de los genes del dolor.** *Bdnf*, *Scn9a*, *Cdk5r1*, Los genes *Pnmt* y *Nos1* se regularon en exceso 24 h después del tratamiento con NGF + forskolina (control = barras blancas, NGF + forskolina = barras negras). la gráfica muestra el efecto de los tratamientos con señuelos con la SEC ID N°: 4 (barras discontinuas horizontales), la SEC ID N°: 12 (barras punteadas pequeñas), y la SEC ID N°: 15 (barras punteadas grandes); se proporciona los valores como promedios \pm SEM, se normalizaron los valores de expresión basándose en el nivel de expresión de *Gapdh* (unidades arbitrarias); **p \leq 0,1, ***p \leq 0,05 para diferentes del control, n = 2-5.

Fig. 7. A. Unión de EGR1 señuelos compuesto. Se usó la SEC ID N°: 40 como una sonda (128 nM) en presencia de concentraciones crecientes de competidor, la SEC ID N°: 45 señuelo del oligonucleótido compuesto, en ELISA. Se proporciona la curva de inhibición obtenida de la SEC ID N°: 41 competidora como comparación. Se proporcionan los datos como un porcentaje de la unión máxima a hEGR1 obtenida con la sonda en ausencia de competidor; n = 1-3. **B. unión a CREB/ATF y NFAT.** Se midió la unión de la SEC ID N°: 45 a los factores hCREB/hATF y hNFATC1 usando el ELISA de competición. Para la unión de hCREB/hATF, se usó la SEC ID N°: 4 como una sonda y la SEC ID N°: 45 como un competidor. Para la unión de hNFATC1, se usó la SEC ID N°: 15 como una sonda y la SEC ID N°: 45 como un competidor. Las barras blancas representan la unión de cada sonda sola (128 nM), las barras negras representan la unión de cada sonda en presencia de un competidor (2 μ M). **C. Respuestas a las dosis.** Se midió la eficacia de la SEC ID N°: 45 en la inhibición de la actividad de hEGR1 en células HL60 tras la inhibición de la expresión de *CDK5R1*. Se muestran a efectos de comparación las curvas de inhibición del ARNm de *CDK5R1* de la SEC ID N°: 45 y la SEC ID N°: 41; se normalizó el nivel de expresión de *CDK5R1* frente a *ACTB*. Se proporcionan los Promedios \pm SEM como un porcentaje de inhibición del nivel de expresión máxima de *CDK5R1* 48 h después de la aplicación de 1,25-Dihidroxivitamina D3; n=2-4. **D. Inhibición de los genes del dolor.** Inhibición relativa de los genes *Bdkrb2* y *Scn9a* en células PC12 mediante tratamientos independientes con cualquiera de la SEC ID NO.: 4, la SEC ID N°: 15, la SEC ID N°: 42, o la SEC ID N°: 45. Se transfectoron los señuelos a 500 nM; se proporciona los valores como promedios \pm SEM, se normalizaron los valores de expresión basándose en el nivel de expresión de *Gapdh* (unidades arbitrarias); *p < 0,1, **p < 0,05 para diferentes de cualquiera de la SEC ID N°: 4, la SEC ID N°: 15 o la SEC ID N°: 42.

Fig. 8. A. Efecto antialodínico de la SEC ID N°: 42 en el día 1. Se evaluó la sensibilidad mecánica de las ratas en el día 1 posterior a la inyección CFA utilizando los filamentos de Von Frey de 2 fuerzas diferentes: 1 gramo y 6 gramos. Se evaluaron las condiciones de tratamiento del vehículo y la SEC ID N°: 42. **B. Efecto antialodínico de la SEC ID N°: 42 en el día 4.** Se evaluó la sensibilidad mecánica de nuevo en el día 4 posterior a CFA. De nuevo, se evaluaron las condiciones de tratamiento del vehículo y la SEC ID N°: 42; se proporcionan los valores como promedios \pm SEM n = 7.

40 Descripción detallada de la invención

Definiciones

"Unión", como se usa en el contexto de unión de los factores de transcripción a los oligonucleótidos señuelo, se refiere a una interacción directa (por ejemplo, una unión no covalente entre el factor de transcripción y el oligonucleótido señuelo, incluyendo enlaces de hidrógeno, interacciones de van der Waals, etc.) entre un factor de transcripción y un oligonucleótido señuelo. Por consiguiente, un oligonucleótido que no se une a un factor de transcripción no interactúa directamente con dicho factor de transcripción.

"Crónico", se refiere a un periodo de tiempo que comprende meses (por ejemplo, al menos dos meses) o años.

"Compuestos" se refiere a oligonucleótidos bicatenarios, denominados también en el presente documento oligonucleótidos señuelo. Los compuestos descritos en el presente documento pueden contener uno o más centros quirales y/o dobles enlaces y por tanto, pueden existir como estereoisómeros, isómeros de doble enlace (*es decir*, isómeros geométricos), enantiómeros o diastereómeros. Por consiguiente, las estructuras químicas representadas gráficamente en el presente documento abarcan todos los posibles enantiómeros y estereoisómeros de los compuestos ilustrados incluyendo las formas estereoisoméricamente puras (por ejemplo, geométricamente puras, enantioméricamente puras o diastereoméricamente puras) y las mezclas enantioméricas y estereoisoméricas. Las mezclas enantioméricas y estereoisoméricas se pueden resolver en sus enantiómeros o estereoisómeros componentes utilizando técnicas de separación o técnicas de síntesis quiral bien conocidas por los técnicos expertos. Los compuestos pueden existir también en varias formas tautómeras incluyendo la forma enol, la forma ceto y sus mezclas. Por consiguiente, las estructuras químicas representadas gráficamente en el presente documento abarcan todas las posibles formas tautómeras de los compuestos. Los compuestos descritos en el presente documento incluyen compuestos marcados isotópicamente en el que uno o más átomos tienen una masa atómica diferente de la masa atómica que se encuentra convencionalmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar a los compuestos de la invención incluyen, pero no se limitan a, 2H, 3H, 11C,

13C, 14C, 15N, 18O, 17O, *etc.* Los compuestos pueden existir en formas no solvatadas así como en formas solvatadas, incluyendo formas hidratadas y como N-óxidos. En general, los compuestos se pueden hidratar, solvatar como N-óxidos. Determinados compuestos pueden existir en múltiples formas cristalinas o amorfas. Todas las formas físicas son equivalentes para los usos contemplados en el presente documento. Además, deberá entenderse, cuando se ilustran las estructuras parciales de los compuestos, que los paréntesis indican el punto de unión de la estructura parcial al resto de la molécula.

"Modulación del nivel de expresión génica" se refiere a cualquier cambio en el nivel de expresión génica incluyendo una inducción o una activación (por ejemplo, un aumento en la expresión génica), una inhibición o supresión (por ejemplo, una disminución en la expresión génica), o una estabilización (por ejemplo, prevención de la regulación en exceso o de la regulación en defecto de un gen que se produce ordinariamente en respuesta a un estímulo, tal como un estímulo inducido por dolor).

"Señalización nociceptiva" se refiere a mecanismos moleculares y celulares implicados en la detección de un estímulo nocivo o de un estímulo potencialmente perjudicial, que conduce a la percepción del dolor, incluyendo la síntesis y liberación de neurotransmisores, la señalización inducida por neurotransmisores, despolarización de la membrana, y episodios de señalización intracelulares e intercelulares relacionados.

"Oligonucleótido" se refiere a cualquier polímero que contiene ácido nucleico bicatenario generalmente aproximadamente menor de 200 nucleótidos (o 100 pares de bases) e incluyendo, pero sin limitarse a, ADN, ARN y ARN-ADN híbridos. El término abarca secuencias que incluyen cualquiera de los análogos de bases de ADN y ARN conocidos, pero sin limitarse a, 2,6-diaminopurina, 5-carboximetilaminometil-2-tiouracilo, 5-carboximetilaminometiluracilo, dihidrouracilo, inosina, ácido uracil-5-oxiacético, N6-isopenteniladenina, 1-metiladenina, metiléster del ácido N-uracil-5-oxiacético, queosina, 2-tiocitosina, 5-bromouracilo, metilfosfonato, fosforoditioato, ormacetal, 3'-tioformacetal, estructura principal de nitróxido, sulfona, sulfamato, derivados de morfolino, derivados de "ácido nucleico bloqueado" (LNA), y/o derivados de ácido nucleico peptídico (PNA). En algunas realizaciones, el oligonucleótido está compuesto por dos oligonucleótidos monocatenarios complementarios que se hibridan juntos. En otras realizaciones, el oligonucleótido está compuesto por un oligonucleótido monocatenario que forma pares de bases intramoleculares para crear una estructura sustancialmente bicatenaria.

"Dolor" se refiere a una sensación desagradable y una experiencia emocional que está asociada con daño al tejido real o potencial o que se describe en dichos términos. Todas las diferentes manifestaciones y calidades del dolor, incluyendo el dolor mecánico (por ejemplo, inducido por estímulo mecánico o por movimiento del cuerpo), dolor inducido por temperatura (por ejemplo, dolor inducido por calor, temperaturas calientes y/o frías), y dolor inducido químicamente (por ejemplo, dolor inducido por un agente químico). En determinadas realizaciones, el dolor es crónico, subcrónico, agudo, o subagudo. En determinadas realizaciones, el dolor caracteriza hiperalgesia (*es decir*, una sensibilidad aumentada a un estímulo doloroso) y/o alodinia (*es decir*, una respuesta dolorosa a un estímulo usualmente no doloroso). En determinadas realizaciones, el dolor es preexistente en un paciente. En otras realizaciones, el dolor es iatrogénico, inducido en un paciente (por ejemplo, dolor postoperatorio).

"Sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal de un compuesto, que posee la actividad farmacológica deseada del presente compuesto. Dichas sales incluyen, pero no se limitan a: (1) sales de adición de ácido, formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares; o formadas con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidribenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etanodisulfónico, ácido 2-hidroxi-etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido alcanforsulfónico, ácido 4-metilbicyclo[2.2.2]-oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido terc-butilacético, ácido laurilsulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico, y similares; o (2) sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto progenitor se sustituye por un ion metálico, por ejemplo, un ion de metal alcalino, un ion alcalinotérreo, o un ion de aluminio; o coordinadas con una base orgánica tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, N-metil-glucamina y similares.

"vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente o transportador con el cual se administra el compuesto de la invención.

"Paciente" incluye cualquier animal, incluyendo pájaros, mamíferos, primates, y seres humanos.

"Prevenir" o "prevención" se refiere a (1) una reducción en el riesgo de adquirir una enfermedad o trastorno (por ejemplo, producir que al menos uno de los síntomas clínicos de una enfermedad no se desarrollen en un paciente que puede estar expuesto a o predispuesto a la enfermedad pero que no experimenta o muestra aún los síntomas de la enfermedad), o (2) una reducción en la posible gravedad de un síntoma asociado con una enfermedad o trastorno (por ejemplo, reducir la posible gravedad de al menos los síntomas clínicos de una enfermedad en un paciente que puede estar expuesto a o predispuesto a la enfermedad pero que no experimenta o muestra aún los

síntomas de la enfermedad).

"Sub agudo", se refiere a un periodo de tiempo que comprende horas (por ejemplo, 1 h-24 h).

5 "Subcrónico", se refiere a un periodo de tiempo que comprende días o meses (por ejemplo, menos de dos meses).

10 "Tratar" o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno se refiere, en algunas realizaciones, para mejorar la enfermedad o el trastorno (*es decir*, detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o al menos uno de sus síntomas clínicos). En otras realizaciones "tratar" o "tratamiento" se refieren a mejorar al menos un parámetro físico, que puede no ser discernible por el paciente. En otras realizaciones más adicionales, "tratar" o "tratamiento" se refiere a inhibir la enfermedad o el trastorno, tanto físicamente, (por ejemplo, estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente, (por ejemplo, estabilización de un parámetro físico) o ambos. En otras realizaciones más adicionales, "tratar" o "tratamiento" se refiere a retrasar el inicio de la enfermedad o trastorno.

15 "Cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un paciente, es suficiente para efectuar dicho tratamiento de una enfermedad o dolencia concreta. La "cantidad terapéuticamente eficaz" variará dependiendo del compuesto, la enfermedad, la gravedad de la enfermedad, y la edad, peso, etc., del sujeto que se va a tratar.

20 Se hará referencia ahora en detalle a las realizaciones preferidas de la invención. Aunque la invención se describirá junto con las realizaciones preferidas, se entenderá que no está previsto que la invención se limite a las realizaciones preferidas.

Oligonucleótidos señuelo

25 La presente invención se refiere a oligonucleótidos señuelo, sus composiciones farmacéuticas, y el uso de dichos oligonucleótidos señuelo y sus composiciones farmacéuticas para modular la señalización nociceptiva y para prevenir y/o tratar el dolor.

30 En determinadas realizaciones, la invención caracteriza oligonucleótidos señuelo que comprende uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, etc.) sitios de unión al factor de transcripción. En realizaciones relacionadas, cada sitio de unión al factor de transcripción se une a un factor de transcripción seleccionado entre el grupo que consiste en POU1F1, POU2F, POU3F, POU4F1, POU5F1, USF, EGR1, Se utilizaron anticuerpos primarios CREB/ATF, AP1, CEBP, SRF, ETS1, MEF2, SP1, RUNX, NFAT, ELK1, factores complejos ternarios, STAT, GATA1, ELF1, un factor nuclear de granulocitos/macrófagos, HNF1, ZFH3, IRF, TEAD1, TBP, NFY, factores de unión a la secuencia cacc, KLF4, KLF7, IKZF, MAF, REST, HSF, factores de transcripción KCNIP3 y PPAR. En determinadas realizaciones, los sitios de unión al factor de transcripción se unen a dos o más miembros de una familia de factores de transcripción estrechamente relacionados. Los miembros representativos de dichas familias de factores de transcripción se pueden seleccionar entre el grupo que consiste en POU1F1, POU2F, POU3F, POU4F1, POU5F1, USF, EGR1, Se utilizaron anticuerpos primarios CREB/ATF, AP1, CEBP, SRF, ETS1, MEF2, SP1, RUNX, NFAT, ELK1, factores complejos ternarios, STAT, GATA1, ELF1, un factor nuclear de granulocitos/macrófagos, HNF1, ZFH3, IRF, TEAD1, TBP, NFY, factores de unión a la secuencia cacc, KLF4, KLF7, IKZF, MAF, REST, HSF, factores de transcripción KCNIP3 y PPAR. De esta manera, en determinadas realizaciones, un oligonucleótido señuelo que se une a, por ejemplo, EGR1, se puede unir también a uno o más miembros de la familia adicionales, por ejemplo, EGR2, EGR3, EGR4.

50 En determinadas realizaciones, los oligonucleótidos señuelo comprenden dos o más (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, etc.) sitios de unión al factor de transcripción. En realizaciones relacionadas, cada sitio de unión al factor de transcripción se une a un factor de transcripción seleccionado entre el grupo que consiste en POU1F1, POU2F, POU3F, POU4F1, POU5F1, USF, EGR1, Se utilizaron anticuerpos primarios CREB/ATF, AP1, CEBP, SRF, ETS1, MEF2, SP1, RUNX, NFAT, ELK1, factores complejos ternarios, STAT, GATA1, ELF1, un factor nuclear de granulocitos/macrófagos, HNF1, ZFH3, IRF, TEAD1, TBP, NFY, factores de unión a la secuencia cacc, KLF4, KLF7, IKZF, MAF, REST, HSF, factores de transcripción KCNIP3 y PPAR. En determinadas realizaciones, la posición relativa de los dos o más sitios de unión al factor de transcripción en el señuelo modula (por ejemplo, aumenta o disminuye) la afinidad de unión entre un factor de transcripción diana (*es decir*, el factor de transcripción de un sitio de unión concreto se diseña para unirse a) y su sitio de unión al factor de transcripción, por ejemplo, en comparación con la afinidad de unión entre el factor de transcripción y un señuelo que tiene un único sitio de unión al factor de transcripción (por ejemplo, un sitio de unión consenso) específico del factor de transcripción. De esta manera, la posición relativa de los dos sitios de unión al factor de transcripción en un oligonucleótido señuelo de la invención puede aumentar la afinidad del oligonucleótido señuelo para un factor de transcripción diana (por ejemplo, para uno o más de los factores de transcripción dirigidos por el señuelo). En determinadas realizaciones, el aumento en la afinidad del oligonucleótido señuelo para un factor de transcripción diana es de 1,2 veces o más (por ejemplo, aproximadamente 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2,0, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3,0 veces, o más). En determinadas realizaciones, la posición relativa de los dos sitios de unión al factor de transcripción en un oligonucleótido señuelo promueve interacciones proteína-proteína entre los factores de transcripción unidos a los sitios, por ejemplo, homodimerización o heterodimerización de los factores de transcripción. En determinadas realizaciones, dichas

interacciones proteína-proteína entre los factores de transcripción estabilizan sus interacciones, por ejemplo, uniendo, al oligonucleótido señuelo, aumentando por tanto la afinidad de unión del oligonucleótido señuelo para uno o más de los factores de transcripción diana.

5 En determinadas realizaciones, un factor de transcripción que se une a un sitio de unión al factor de transcripción presente en un oligonucleótido es un factor de transcripción humano. En otras realizaciones, el factor de transcripción que se une a un sitio de unión al factor de transcripción en un oligonucleótido señuelo es un factor de transcripción no humano, por ejemplo, un factor de transcripción de ave, mamífero (por ejemplo, ratón, rata, perro, gato, caballo, vaca, etc.), o primate.

10 En determinadas realizaciones, los sitios de unión al factor de transcripción de un oligonucleótido señuelo se unen cada uno al mismo factor de transcripción, por ejemplo, EGR1. En otras realizaciones, los sitios de unión al factor de transcripción de un oligonucleótido señuelo se unen a diferentes factores de transcripción, por ejemplo, diferentes miembros de una familia de factores de transcripción estrechamente relacionados (por ejemplo, diferentes miembros de la familia EGR1) o una combinación de factores de transcripción seleccionados entre el grupo que consiste en POU1F1, POU2F, POU3F, POU4F1, POU5F1, USF, EGR1, CREB/ATF, AP1, CEBP, SRF, ETS1, MEF2, SP1, RUNX, NFAT, ELK1, factores complejos ternarios, STAT, GATA1, ELF1, un factor nuclear de granulocitos/macrófagos, HNF1, ZFH3, IRF, TEAD1, TBP, NFY, factores de unión a la secuencia cacc, KLF4, KLF7, IKZF, MAF, REST, HSF, factores de transcripción KCNIP3 y PPAR.

20 En determinadas realizaciones, los sitios de unión al factor de transcripción de un oligonucleótido señuelo se separan entre sí mediante una secuencia enlazadora. Las secuencias enlazadoras pueden ser de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, o más pares de bases de longitud. Normalmente, las secuencias enlazadoras tendrán de dos a cinco pares de bases de longitud. En otras realizaciones, los sitios de unión al factor de transcripción pueden ser inmediatamente adyacentes entre sí (por ejemplo, no está presente secuencia enlazadora) o solapamiento. En los casos en los que los sitios de unión al factor de transcripción se solapan, los sitios de unión al factor de transcripción pueden compartir 1, 2, 3, 4, 5, o más pares de bases. Como alternativa, uno o ambos sitios de unión al factor de transcripción pueden carecer de pares de bases que de otra manera forman parte de una secuencia de unión consenso para el(los) facto(es) de transcripción que se une al sitio. En general, sin embargo, pares de bases que son críticos para la interacción de unión entre un sitio de unión al factor de transcripción y los factores de transcripción que se unen al sitio (por ejemplo, pares de bases que son esencialmente invariantes en una secuencia de unión consenso para un factor de transcripción concreto) no se comparten o desaparecen cuando se solapan las secuencias de unión de la transcripción.

35 En determinadas realizaciones, los oligonucleótidos señuelo comprenden secuencias flanqueantes localizadas en cada extremo de la secuencia señuelo. Las secuencias flanqueantes pueden ser de 1, 2, 3, 4, 5, 6, o más pares de bases de longitud. En general, las secuencias flanqueantes son de dos a cinco pares de bases de longitud. En realizaciones preferidas, las secuencias 5' flanqueantes comienzan con un par de bases G/C y secuencias 3' flanqueantes que terminan en un par de bases G/C. En realizaciones preferidas, las secuencias flanqueantes no forman parte de un sitio de unión a un factor de transcripción y/o no interactúan o unen a factores de transcripción. En otras realizaciones, las secuencias flanqueantes forman interacciones débiles con los factores de transcripción unidos a un sitio de unión de un factor de transcripción adyacente.

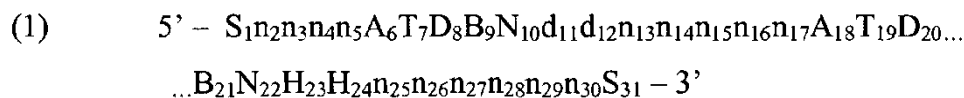
45 En determinadas realizaciones, los oligonucleótidos señuelo tienen generalmente al menos 10, 11, 12, 13, 14, 15, o más pares de bases de longitud. En realizaciones relacionadas, los oligonucleótidos señuelo tienen generalmente menos de 65, 60, 55, 50, o 45 pares de bases de longitud. En realizaciones preferidas, los oligonucleótidos señuelo tienen aproximadamente de 20 a 40 pares de bases de longitud. En otras realizaciones, los oligonucleótidos señuelos tienen aproximadamente de 20 a 35, 25 a 40, o 25 a 35 pares de bases de longitud.

50 Los oligonucleótidos señuelo de la invención comprende: (a) la secuencia de SEC ID N°: 42; o (b) una secuencia que tiene al menos un 90 %, de identidad con la secuencia de SEC ID N°: 42; o (c) una secuencia que tiene al menos un 85 % de identidad con la secuencia SEC ID N°: 42. En otros casos, los oligonucleótidos señuelos comprende una secuencia que tiene al menos un 80 % de identidad con una secuencia seleccionada entre el grupo que consiste en las SEC ID N°: 1-5, 7-17, 19-39, 42, 45 y 47-53. En otros casos, los oligonucleótidos señuelos comprende una secuencia que tiene al menos un 75 % de identidad con una secuencia seleccionada entre el grupo que consiste en las SEC ID N°: 1-4, 7-9, 13, 15-17, 19-23, 26-39, 45, 48, 50, 51 y 53. En otros casos, los oligonucleótidos señuelos comprende una secuencia que tiene al menos un 70 % de identidad con una secuencia seleccionada entre el grupo que consiste en las SEC ID N°: 1-3, 7-9, 13, 15-17, 19-23, 26, 28, 30, 32, 34-36, 38-39 y 48. En otros casos, los oligonucleótidos señuelos comprende una secuencia que tiene al menos un 65 % de identidad con una secuencia seleccionada entre el grupo que consiste en las SEC ID N°: 2-3, 9, 13, 15-16, 19-23, 26, 28, 30, 32, 34-36, 38 y 39. En otros casos, los oligonucleótidos señuelos comprende una secuencia que tiene al menos un 60 % de identidad con una secuencia seleccionada entre el grupo que consiste en las SEC ID N°: 2, 13, 15-16, 21, 23, 26, 30, 32, 34-36, 38 y 39. En otros casos más, los oligonucleótidos señuelos comprende una secuencia que tiene al menos un 55 % de identidad con una secuencia seleccionada entre el grupo que consiste en las SEC ID N°: 16, 23, 30, 32, 34, 35, 38 y 39. En otros casos más, los oligonucleótidos señuelos comprende una secuencia que tiene al menos un 50 % de identidad con una secuencia seleccionada entre el grupo que consiste en

las SEC ID N°: 30, 32, 35, y 38. Las secuencias con al menos un 90 % o al menos un 85 % de identidad con la secuencia de SEC ID N°: 42 comprenden uno o más sitios de unión al factor de transcripción.

Como alternativa, un oligonucleótido de la invención consiste en la secuencia de SEC ID N°: 41.

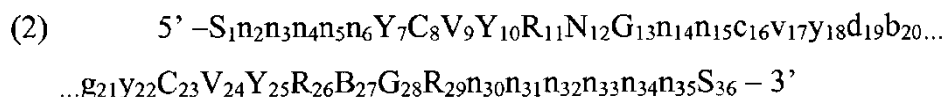
5 En determinados casos, un oligonucleótido señuelo comprende una secuencia bicatenaria representada por la fórmula (1):



10 en la que "A" es un nucleótido adenina, "C" es un nucleótido citosina, "G" es un nucleótido guanina, "T" es un nucleótido timina, "S" puede ser un nucleótido G o C, "N" puede ser cualquier nucleótido, "D" puede ser un nucleótido A, G, o T, "B" puede ser un nucleótido C, G, o T, se pueden eliminar opcionalmente letras minúsculas, y los números en subíndice representan la posición de un nucleótido en la secuencia. Aunque la fórmula muestra una única cadena, debe entenderse que se incluye una cadena complementaria como parte de la estructura. en los casos preferidos, un oligonucleótido señuelo que tiene una secuencia representada por la fórmula (1) tiene al menos aproximadamente un 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 88 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad de la secuencia a la secuencia de nucleótidos de SEC ID N°: 1. Dichos oligonucleótidos señuelo pueden unirse al factor de transcripción POU2F1. En determinados casos, dichos oligonucleótidos señuelo pueden unirse a uno o más factores de transcripción relacionados estrechamente con el factor de transcripción POU2F1, tales como POU2F2, POU3F1-2, y POUF1.

25 En determinados casos, un oligonucleótido señuelo representado por la fórmula (1) comprende una delección de uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7) nucleótidos seleccionados entre el grupo que consiste en d₁₁, d₁₂, n₁₃, n₁₄, n₁₅, n₁₆, y n₁₇. En determinados casos, los oligonucleótidos señuelo comprenden una delección de uno o más nucleótidos seleccionados entre el grupo que consiste en d₁₁, d₁₂, n₁₃, n₁₄, n₁₅, n₁₆, y n₁₇ tiene al menos un 70 % de identidad con la secuencia de nucleótidos de SEC ID N°: 1.

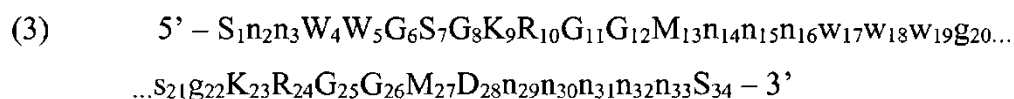
30 En determinados casos, un oligonucleótido señuelo comprende una secuencia bicatenaria representada por la fórmula (2):



35 en la que "A" es un nucleótido adenina, "C" es un nucleótido citosina, "G" es un nucleótido guanina, "T" es un nucleótido timina, "S" puede ser un nucleótido G o C, "N" puede ser cualquier nucleótido, "D" puede ser un nucleótido A, G, o T, "B" puede ser un nucleótido C, G, o T, "R" puede ser un G o un A, "V" puede ser un A, C, o G, "Y" puede ser un C o un T, se pueden eliminar opcionalmente letras minúsculas, y los números en subíndice representan la posición de un nucleótido en la secuencia. Aunque la fórmula muestra una única cadena, debe entenderse que se incluye una cadena complementaria como parte de la estructura. en los casos preferidos, un oligonucleótido señuelo que tiene una secuencia representada por la fórmula (2) tiene al menos aproximadamente un 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 88 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad de la secuencia a la secuencia de nucleótidos de SEC ID N°: 2. Dichos oligonucleótidos señuelo pueden unirse al factor de transcripción USF1. En determinados casos, dichos oligonucleótidos señuelo pueden unirse a uno o más factores de transcripción relacionados estrechamente con el factor de transcripción USF1, tal como USF2.

45 En determinados casos, un oligonucleótido señuelo representado por la fórmula (2) comprende una delección de uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9) nucleótidos seleccionados entre el grupo que consiste en n₁₄, n₁₅, C₁₆, V₁₇, y₁₈, d₁₉, b₂₀, g₂₁, e y₂₂. En determinados casos, los oligonucleótidos señuelos comprenden una delección de uno o más nucleótidos seleccionados entre el grupo que consiste en n₁₄, n₁₅, C₁₆, V₁₇, y₁₈, d₁₉, b₂₀, g₂₁, e y₂₂ tiene al menos un 60 % de identidad con la secuencia de nucleótidos de SEC ID NO.: 2.

50 En determinados casos, un oligonucleótido señuelo comprende una secuencia bicatenaria representada por la fórmula (3):

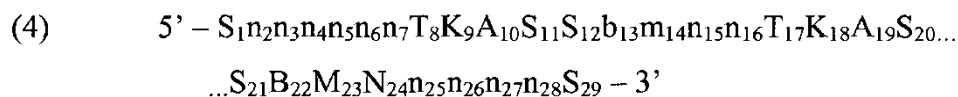


55 en la que "A" es un nucleótido adenina, "C" es un nucleótido citosina, "G" es un nucleótido guanina, "T" es un nucleótido timina, "S" puede ser un nucleótido G o C, "N" puede ser cualquier nucleótido, "W" puede ser un A o un T, "D" puede ser un nucleótido A, G, o T, "R" puede ser un G o un A, "K" puede ser un T o un G, "M" puede ser un C o

un A, se pueden eliminar opcionalmente letras minúsculas, y los números en subíndice representan la posición de un nucleótido en la secuencia. Aunque la fórmula muestra una única cadena, debe entenderse que se incluye una cadena complementaria como parte de la estructura. En los casos preferidos un oligonucleótido señuelo que tiene una secuencia representada por la fórmula (3) tiene al menos aproximadamente un 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 88 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad de la secuencia a la secuencia de nucleótidos de SEC ID N°: 3. Dichos oligonucleótidos señuelo pueden unirse al factor de transcripción EGR1. En determinados casos, dichos oligonucleótidos señuelo pueden unirse a uno o más factores de transcripción relacionados estrechamente con el factor de transcripción EGR1, tales como EGR2-4.

En determinados casos, un oligonucleótido señuelo representado por la fórmula (3) comprende una deleción de uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9) nucleótidos seleccionados entre el grupo que consiste en n_{14} , n_{15} , n_{16} , w_{17} , w_{18} , w_{19} , g_{20} , s_{21} , y g_{22} . En determinados casos, los oligonucleótidos señuelos comprenden una deleción de uno o más nucleótidos seleccionados entre el grupo que consiste en n_{14} , n_{15} , n_{16} , w_{17} , w_{18} , w_{19} , g_{20} , s_{21} , y g_{22} tienen al menos 65 % de identidad con la secuencia de nucleótidos de SEC ID N°: 3.

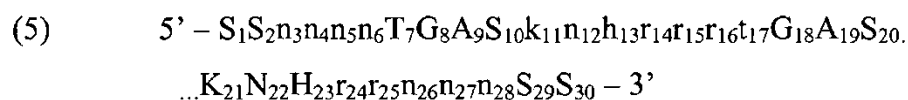
En determinados casos, un oligonucleótido señuelo comprende una secuencia bicatenaria representada por la fórmula (4):



en la que "A" es un nucleótido adenina, "C" es un nucleótido citosina, "G" es un nucleótido guanina, "T" es un nucleótido timina, "S" puede ser un nucleótido G o C, "N" puede ser cualquier nucleótido, "B" puede ser un C, G o T, "K" puede ser un T o un G, "M" puede ser un C o un A, se pueden eliminar opcionalmente letras minúsculas, y los números en subíndice representan la posición de un nucleótido en la secuencia. Aunque la fórmula muestra una única cadena, debe entenderse que se incluye una cadena complementaria como parte de la estructura. En los casos preferidos, un oligonucleótido señuelo que tiene una secuencia representada por la fórmula (4) tiene al menos aproximadamente un 75 %, 80 %, 85 %, 88 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad de la secuencia a la secuencia de nucleótidos de SEC ID N°: 4. Dichos oligonucleótidos señuelo pueden unirse al factor de transcripción CREB1. En determinados casos, dichos oligonucleótidos señuelo pueden unirse a uno o más factores de transcripción relacionados estrechamente con el factor de transcripción CREB1, tal como CREB3-5 y ATF1-7.

En determinados casos, un oligonucleótido señuelo representado por la fórmula (4) comprende una deleción de uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4) nucleótidos seleccionados entre el grupo que consiste en b_{13} , $m = 14$, n_{15} , y n_{16} . En determinados casos, los oligonucleótidos señuelos comprenden una deleción de uno o más nucleótidos seleccionados entre el grupo que consiste en b_{13} , $m = 14$, n_{15} , y n_{16} tiene al menos un 75 % de identidad con la secuencia de nucleótidos de SEC ID N°: 4.

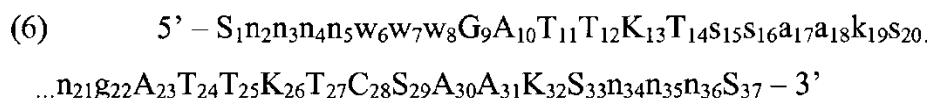
En determinados casos, un oligonucleótido señuelo comprende una secuencia bicatenaria representada por la fórmula (5):



en la que "A" es un nucleótido adenina, "C" es un nucleótido citosina, "G" es un nucleótido guanina, "T" es un nucleótido timina, "S" puede ser un nucleótido G o C, "N" puede ser cualquier nucleótido, "R" puede ser un G o un A, "K" puede ser un T o un G, "H" puede ser un C, T o un A, se pueden eliminar opcionalmente letras minúsculas, y los números en subíndice representan la posición de un nucleótido en la secuencia. Aunque la fórmula muestra una única cadena, debe entenderse que se incluye una cadena complementaria como parte de la estructura. En los casos preferidos, un oligonucleótido señuelo que tiene una secuencia representada por la fórmula (5) tiene al menos aproximadamente un 80 %, 85 %, 88 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad de la secuencia a la secuencia de nucleótidos de SEC ID N°: 5. Dichos oligonucleótidos señuelo pueden unirse a los factores de transcripción AP1/JUN. En determinados casos, dichos oligonucleótidos señuelo pueden unirse a uno o más factores de transcripción estrechamente relacionados con los factores de transcripción AP1/JCTN, tales como AP1/JCTN-B, -D y AP1/FOS.

En determinados casos, un oligonucleótido señuelo representado por la fórmula (5) comprende una deleción de uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7) nucleótidos seleccionados entre el grupo que consiste en k_{11} , n_{12} , h_{13} , r_{14} , r_{15} , r_{16} , y t_{17} . En determinados casos, los oligonucleótidos señuelos comprenden una deleción de uno o más nucleótidos seleccionados entre el grupo que consiste en k_{11} , n_{12} , h_{13} , r_{14} , r_{15} , r_{16} , y t_{17} tiene al menos un 80 % de identidad con la secuencia de nucleótidos de SEC ID N°: 5.

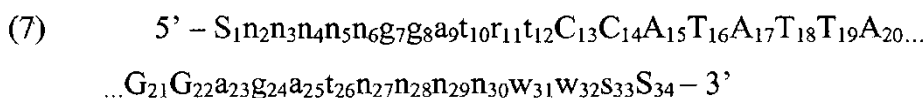
En determinados casos, un oligonucleótido señuelo comprende una secuencia bicatenaria representada por la fórmula (6):



5 en la que "A" es un nucleótido adenina, "C" es un nucleótido citosina, "G" es un nucleótido guanina, "T" es un nucleótido timina, "S" puede ser un nucleótido G o C, "N" puede ser cualquier nucleótido, "W" puede ser un A o un T, "K" puede ser un T o un G, se pueden eliminar opcionalmente letras minúsculas, y los números en subíndice representan la posición de un nucleótido en la secuencia. Aunque la fórmula muestra una única cadena, debe entenderse que se incluye una cadena complementaria como parte de la estructura. en los casos preferidos, un oligonucleótido señuelo que tiene una secuencia representada por la fórmula (6) tiene al menos aproximadamente un 85 %, 88 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad de la secuencia a la secuencia de nucleótidos de SEC ID N°: 6. Dichos oligonucleótidos señuelo pueden unirse al factor de transcripción CEBPA. En determinados casos, dichos oligonucleótidos señuelo pueden unirse a uno o más factores de transcripción estrechamente relacionados con el factor de transcripción CEBPA, tales como CEBP-B, D, E, G, Z.

En determinados casos, un oligonucleótido señuelo representado por la fórmula (6) comprende una delección de uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 o 8) sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en s_{15} , s_{16} , a_{17} , a_{18} , k_{19} , s_{20} , n_{21} , y g_{22} . En determinados casos, los oligonucleótidos señuelo comprenden una delección de uno o más nucleótidos seleccionados entre el grupo que consiste en s_{15} , s_{16} , a_{17} , a_{18} , k_{19} , s_{20} , n_{21} , y g_{22} tienen al menos 85 % de identidad con la secuencia de nucleótidos de SEC ID N°: 6.

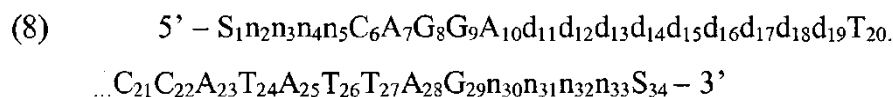
En determinados casos, un oligonucleótido señuelo comprende una secuencia bicatenaria representada por la fórmula (7):



30 en la que "A" es un nucleótido adenina, "C" es un nucleótido citosina, "G" es un nucleótido guanina, "T" es un nucleótido timina, "S" puede ser un nucleótido G o C, "N" puede ser cualquier nucleótido, "W" puede ser un A o un T, "Y" puede ser un C o un T, "R" puede ser un G o un A, se pueden eliminar opcionalmente letras minúsculas, y los números en subíndice representan la posición de un nucleótido en la secuencia. Aunque la fórmula muestra una única cadena, debe entenderse que se incluye una cadena complementaria como parte de la estructura. en los casos preferidos, un oligonucleótido señuelo que tiene una secuencia representada por la fórmula (7) tiene al menos aproximadamente un 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 88 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad de la secuencia a la secuencia de nucleótidos de SEC ID N°: 7. Dichos oligonucleótidos señuelo pueden unirse al factor de transcripción SRF. En determinados casos, dichos oligonucleótidos señuelo pueden unirse a uno o más factores de transcripción estrechamente relacionados con el factor de transcripción SRF, tales como ELK1.

40 En determinados casos, un oligonucleótido señuelo representado por la fórmula (7) comprende una delección de uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9,10,11,12,13,14,15,16 o 17) nucleótidos seleccionados entre el grupo que consiste en g_7 , g_8 , a_9 , t_{10} , r_{11} , t_{12} , a_{23} , g_{24} , a_{25} , t_{26} , n_{27} , n_{28} , n_{29} , n_{30} , w_{31} , w_{32} y s_{33} . En determinados casos, los oligonucleótidos señuelo comprenden una delección de uno o más nucleótidos seleccionados entre el grupo que consiste en g_7 , g_8 , a_9 , t_{10} , r_{11} , t_{12} , a_{23} , g_{24} , a_{25} , t_{26} , n_{27} , n_{28} , n_{29} , n_{30} , w_{31} , w_{32} y s_{33} tienen al menos un 70 % de identidad con la secuencia de nucleótidos de SEC ID NO.: 7.

En determinados casos, un oligonucleótido señuelo comprende una secuencia bicatenaria representada por la fórmula (8):

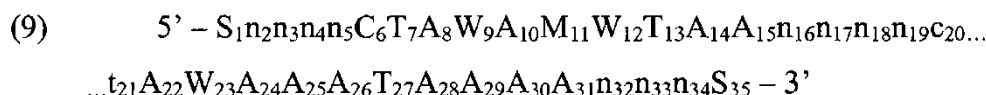


55 en la que "A" es un nucleótido adenina, "C" es un nucleótido citosina, "G" es un nucleótido guanina, "T" es un nucleótido timina, "S" puede ser un nucleótido G o C, "N" puede ser cualquier nucleótido, "D" puede ser un A, T o G, se pueden eliminar opcionalmente letras minúsculas, y los números en subíndice representan la posición de un nucleótido en la secuencia. Aunque la fórmula muestra una única cadena, debe entenderse que se incluye una cadena complementaria como parte de la estructura. en los casos preferidos, un oligonucleótido señuelo que tiene una secuencia representada por la fórmula (8) tiene al menos aproximadamente un 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 88 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad de la secuencia a la secuencia de nucleótidos de SEC ID N°: 8. Dichos oligonucleótidos señuelo pueden unirse al factor de transcripción SRF. En

determinados casos, dichos oligonucleótidos señuelo pueden unirse a uno o más factores de transcripción estrechamente relacionados con el factor de transcripción SRF, tales como ETS1.

5 En determinados casos, un oligonucleótido señuelo representado por la fórmula (8) comprende una delección de uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9) nucleótidos seleccionados entre el grupo que consiste en d₁₁, d₁₂, d₁₃, d₁₄, d₁₅, d₁₆, d₁₇, d₁₈ y d₁₉. En determinados casos, los oligonucleótidos señuelo comprenden una delección de uno o más nucleótidos seleccionados entre el grupo que consiste en d₁₁, d₁₂, d₁₃, d₁₄, d₁₅, d₁₆, d₁₇, d₁₈ y d₁₉ tienen al menos un 70 % de identidad con la secuencia de nucleótidos de SEC ID N°: 8.

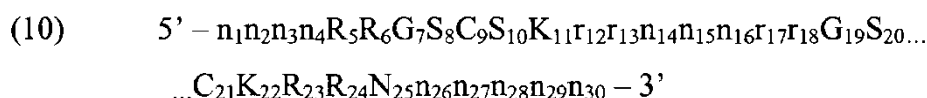
10 En determinados casos, un oligonucleótido señuelo comprende una secuencia bicatenaria representada por la fórmula (9):



15 en la que "A" es un nucleótido adenina, "C" es un nucleótido citosina, "G" es un nucleótido guanina, "T" es un nucleótido timina, "S" puede ser un nucleótido G o C, "N" puede ser cualquier nucleótido, "W" puede ser un A o un T, "M" puede ser un C o un A, se pueden eliminar opcionalmente letras minúsculas, y los números en subíndice representan la posición de un nucleótido en la secuencia. Aunque la fórmula muestra una única cadena, debe entenderse que se incluye una cadena complementaria como parte de la estructura. en los casos preferidos, un oligonucleótido señuelo que tiene una secuencia representada por la fórmula (9) tiene al menos aproximadamente un 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 88 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad de la secuencia a la secuencia de nucleótidos de SEC ID N°: 9. Dichos oligonucleótidos señuelo pueden unirse al factor de transcripción MEF2A. En determinados casos, dichos oligonucleótidos señuelo pueden unirse a uno o más factores de transcripción relacionados estrechamente con el factor de transcripción MEF2A, tales como MEF2B-C.

25 En determinados casos, un oligonucleótido señuelo representado por la fórmula (9) comprende una delección de uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5 o 6) nucleótidos seleccionados entre el grupo que consiste en n₁₆, n₁₇, n₁₈, n₁₉, C₂₀ y t₂₁. En determinados casos, los oligonucleótidos señuelos comprenden una delección de uno o más nucleótidos seleccionados entre el grupo que consiste en n₁₆, n₁₇, n₁₈, n₁₉, C₂₀ y t₂₁ tienen al menos un 65 % de identidad con la secuencia de nucleótidos de SEC ID N°: 9.

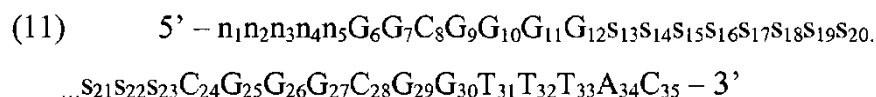
35 En determinados casos, un oligonucleótido señuelo comprende una secuencia bicatenaria representada por la fórmula (10):



40 en la que "A" es un nucleótido adenina, "C" es un nucleótido citosina, "G" es un nucleótido guanina, "T" es un nucleótido timina, "S" puede ser un nucleótido G o C, "N" puede ser cualquier nucleótido, "K" puede ser un T o un G, "R" puede ser un G o un A, se pueden eliminar opcionalmente letras minúsculas, y los números en subíndice representan la posición de un nucleótido en la secuencia. Aunque la fórmula muestra una única cadena, debe entenderse que se incluye una cadena complementaria como parte de la estructura. en los casos preferidos, un oligonucleótido señuelo que tiene una secuencia representada por la fórmula (10) tiene al menos aproximadamente un 80 %, 85 %, 88 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad de la secuencia a la secuencia de nucleótidos de SEC ID N°: 10. Dichos oligonucleótidos señuelo pueden unirse al factor de transcripción SP1. En determinados casos, dichos oligonucleótidos señuelo pueden unirse a uno o más factores de transcripción relacionados estrechamente con el factor de transcripción SP1, tales como SP2-8.

50 En determinados casos, un oligonucleótido señuelo representado por la fórmula (10) comprende una delección de uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7) nucleótidos seleccionados entre el grupo que consiste en r₁₂, r₁₃, n₁₄, n₁₅, n₁₆, r₁₇, y r₁₈. En determinados casos, los oligonucleótidos señuelos comprenden una delección de uno o más nucleótidos seleccionados entre el grupo que consiste en n₁₆, n₁₇, n₁₈, n₁₉, C₂₀ y t₂₁ tienen al menos un 80 % de identidad con la secuencia de nucleótidos de SEC ID N°: 10.

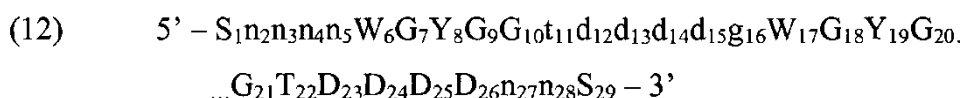
55 En determinados casos, un oligonucleótido señuelo comprende una secuencia bicatenaria representada por la fórmula (11):



en la que "A" es un nucleótido adenina, "C" es un nucleótido citosina, "G" es un nucleótido guanina, "T" es un nucleótido timina, "S" puede ser un nucleótido G o C, "N" puede ser cualquier nucleótido, se pueden eliminar opcionalmente letras minúsculas, y los números en subíndice representan la posición de un nucleótido en la secuencia. Aunque la fórmula muestra una única cadena, debe entenderse que se incluye una cadena complementaria como parte de la estructura. en los casos preferidos, un oligonucleótido señuelo que tiene una secuencia representada por la fórmula (11) tiene al menos aproximadamente un 80 %, 85 %, 88 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad de la secuencia a la secuencia de nucleótidos de SEC ID N°: 11. Dichos oligonucleótidos señuelo pueden unirse al factor de transcripción SP1. En determinados casos, dichos oligonucleótidos señuelo pueden unirse a uno o más factores de transcripción relacionados estrechamente con el factor de transcripción SP1, tales como SP2-8.

En determinados casos, un oligonucleótido señuelo representado por la fórmula (11) comprende una delección de uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 u 11) nucleótidos seleccionados entre el grupo que consiste en S₁₃, S₁₄, S₁₅, S₁₆, S₁₇, S₁₈, S₁₉, S₂₀, S₂₁, S₂₂, y S₂₃. En determinados casos, los oligonucleótidos señuelo comprenden una delección de uno o más nucleótidos seleccionados entre el grupo que consiste en S₁₃, S₁₄, S₁₅, S₁₆, S₁₇, S₁₈, S₁₉, S₂₀, S₂₁, S₂₂, y S₂₃ tiene al menos un 80 % de identidad con la secuencia de nucleótidos de SEC ID N°: 11.

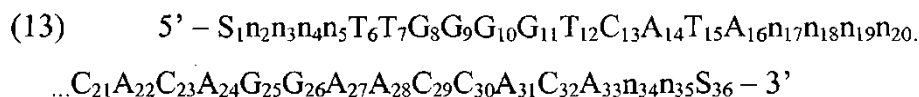
En determinados casos, un oligonucleótido señuelo comprende una secuencia bicatenaria representada por la fórmula (12):



en la que "A" es un nucleótido adenina, "C" es un nucleótido citosina, "G" es un nucleótido guanina, "T" es un nucleótido timina, "S" puede ser un nucleótido G o C, "N" puede ser cualquier nucleótido, "W" puede ser un A o un T, "Y" puede ser un C o un T, "D" puede ser un A, T o G, se pueden eliminar opcionalmente letras minúsculas, y los números en subíndice representan la posición de un nucleótido en la secuencia. Aunque la fórmula muestra una única cadena, debe entenderse que se incluye una cadena complementaria como parte de la estructura. en los casos preferidos, un oligonucleótido señuelo que tiene una secuencia representada por la fórmula (12) tiene al menos aproximadamente un 80 %, 85 %, 88 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad de la secuencia a la secuencia de nucleótidos de SEC ID N°: 12. Dichos oligonucleótidos señuelo pueden unirse al factor de transcripción RUNX1. En determinados casos, dichos oligonucleótidos señuelo pueden unirse a uno o más factores de transcripción relacionados estrechamente con el factor de transcripción RUNX1, tales como RUNX2-3.

En determinados casos, un oligonucleótido señuelo representado por la fórmula (12) comprende una delección de uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5 o 6) nucleótidos seleccionados entre el grupo que consiste en t₁₁, h₁₂, h₁₃, h₁₄, h₁₅, y g₁₆. En determinados casos, los oligonucleótidos señuelo comprenden una delección de uno o más nucleótidos seleccionados entre el grupo que consiste en t₁₁, h₁₂, h₁₃, h₁₄, h₁₅, y g₁₆ tienen al menos 80 % de identidad con la secuencia de nucleótidos de SEC ID N°: 12.

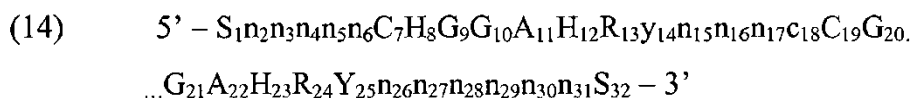
En determinados casos, un oligonucleótido señuelo comprende una secuencia bicatenaria representada por la fórmula (13):



en la que "A" es un nucleótido adenina, "C" es un nucleótido citosina, "G" es un nucleótido guanina, "T" es un nucleótido timina, "S" puede ser un nucleótido G o C, "N" puede ser cualquier nucleótido, se pueden eliminar opcionalmente letras minúsculas, y los números en subíndice representan la posición de un nucleótido en la secuencia. Aunque la fórmula muestra una única cadena, debe entenderse que se incluye una cadena complementaria como parte de la estructura. en los casos preferidos, un oligonucleótido señuelo que tiene una secuencia representada por la fórmula (13) tiene al menos aproximadamente un 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 88 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad de la secuencia a la secuencia de nucleótidos de SEC ID N°: 13. Dichos oligonucleótidos señuelo pueden unirse al factor de transcripción RUNX1. En determinados casos, dichos oligonucleótidos señuelo pueden unirse a uno o más factores de transcripción relacionados estrechamente con el factor de transcripción RUNX1, tales como RUNX2-3.

En determinados casos, un oligonucleótido señuelo representado por la fórmula (13) comprende una delección de uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4) nucleótidos seleccionados entre el grupo que consiste en n₁₇, n₁₈, n₁₉ y n₂₀. En determinados casos, los oligonucleótidos señuelos comprenden una delección de uno o más nucleótidos seleccionados entre el grupo que consiste en n₁₇, n₁₈, n₁₉ y n₂₀ tienen al menos una identidad del 60 % con la secuencia de nucleótidos de SEC ID N°: 13.

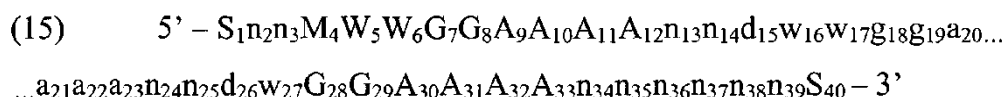
En determinados casos, un oligonucleótido señuelo comprende una secuencia bicatenaria representada por la fórmula (14):



5 en la que "A" es un nucleótido adenina, "C" es un nucleótido citosina, "G" es un nucleótido guanina, "T" es un nucleótido timina, "S" puede ser un nucleótido G o C, "N" puede ser cualquier nucleótido, "R" puede ser G o A, "H" puede ser A, T o C, "Y" puede ser un C o un T, se pueden eliminar opcionalmente letras minúsculas, y los números en subíndice representan la posición de un nucleótido en la secuencia. Aunque la fórmula muestra una única cadena, debe entenderse que se incluye una cadena complementaria como parte de la estructura. en los casos preferidos, un oligonucleótido señuelo que tiene una secuencia representada por la fórmula (14) tiene al menos aproximadamente un 80 %, 85 %, 88 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad de la secuencia a la secuencia de nucleótidos de SEC ID N^o: 14. Dichos oligonucleótidos señuelo pueden unirse al factor de transcripción ETS1. En determinados casos, dichos oligonucleótidos señuelo pueden unirse a uno o más factores de transcripción relacionados estrechamente con el factor de transcripción ETS1, tales como ELK1.

En determinados casos, un oligonucleótido señuelo representado por la fórmula (14) comprende una delección de uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) nucleótidos seleccionados entre el grupo que consiste en y₁₄, n₁₅, n₁₆, n₁₇ y c₁₈. En determinados casos, los oligonucleótidos señuelo comprenden una delección de uno o más nucleótidos seleccionados entre el grupo que consiste en y₁₄, n₁₅, n₁₆, n₁₇ y c₁₈ tienen al menos un 80 % de identidad con la secuencia de nucleótidos de SEC ID N^o: 14.

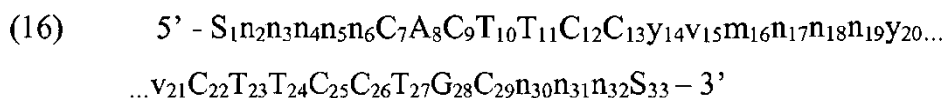
En determinados casos, un oligonucleótido señuelo comprende una secuencia bicatenaria representada por la fórmula (15):



30 en la que "A" es un nucleótido adenina, "C" es un nucleótido citosina, "G" es un nucleótido guanina, "T" es un nucleótido timina, "S" puede ser un nucleótido G o C, "N" puede ser cualquier nucleótido, "D" puede ser un A, G o un T, "W" puede ser un A o un T, "M" puede ser C o A, se pueden eliminar opcionalmente letras minúsculas, y los números en subíndice representan la posición de un nucleótido en la secuencia. Aunque la fórmula muestra una única cadena, debe entenderse que se incluye una cadena complementaria como parte de la estructura. en los casos preferidos, un oligonucleótido señuelo que tiene una secuencia representada por la fórmula (15) tiene al menos aproximadamente un 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 88 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad de la secuencia a la secuencia de nucleótidos de SEC ID N^o: 15. Dichos oligonucleótidos señuelo pueden unirse al factor de transcripción NFATC1. En determinados casos, dichos oligonucleótidos señuelo pueden unirse a uno o más factores de transcripción relacionados estrechamente con el factor de transcripción NFATC1, tales como NFATC2-4.

40 En determinados casos, un oligonucleótido señuelo representado por la fórmula (15) comprende una delección de uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15) nucleótidos seleccionados entre el grupo que consiste en n₁₃, n₁₄, d₁₅, w₁₆, w₁₇, g₁₈, g₁₉, a₂₀, a₂₁, a₂₂, a₂₃, n₂₄, n₂₅, d₂₆ y w₂₇. En determinados casos, los oligonucleótidos señuelos comprenden una delección de uno o más nucleótidos seleccionados entre el grupo que consiste en n₁₃, n₁₄, d₁₅, w₁₆, w₁₇, g₁₈, g₁₉, a₂₀, a₂₁, a₂₂, a₂₃, n₂₄, n₂₅, d₂₆ y w₂₇ tienen al menos un 60 % de identidad con la secuencia de nucleótidos de SEC ID N^o: 15.

En determinados casos, un oligonucleótido señuelo comprende una secuencia bicatenaria representada por la fórmula (16):

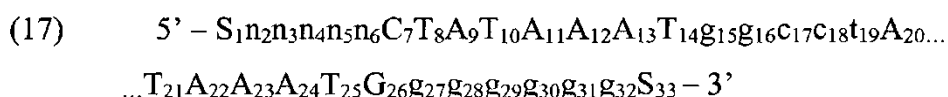


55 en la que "A" es un nucleótido adenina, "C" es un nucleótido citosina, "G" es un nucleótido guanina, "T" es un nucleótido timina, "S" puede ser un nucleótido G o C, "N" puede ser cualquier nucleótido, "Y" puede ser T o C, "V" puede ser G, A o C, "M" puede ser C o A, se pueden eliminar opcionalmente letras minúsculas, y los números en subíndice representan la posición de un nucleótido en la secuencia. Aunque la fórmula muestra una única cadena, debe entenderse que se incluye una cadena complementaria como parte de la estructura. en los casos preferidos, un oligonucleótido señuelo que tiene una secuencia representada por la fórmula (16) tiene al menos aproximadamente un 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 88 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad de la secuencia a la secuencia de nucleótidos de SEC ID N^o: 16. Dichos

oligonucleótidos señuelo pueden unirse al factor de transcripción ELK1. En determinados casos, dichos oligonucleótidos señuelo pueden unirse a uno o más factores de transcripción relacionados estrechamente con el factor de transcripción ELK1, tales como ETS1.

5 En determinados casos, un oligonucleótido señuelo representado por la fórmula (16) comprende una delección de uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 o 8) nucleótidos seleccionados entre el grupo que consiste en y_{14} , v_{15} , $m = 16$, n_{17} , n_{18} , n_{19} , y_{20} y v_{21} . En determinados casos, los oligonucleótidos señuelo comprenden una delección de uno o más nucleótidos seleccionados entre el grupo que consiste en y_{14} , v_{15} , $m = 16$, n_{17} , n_{18} , n_{19} , y_{20} y v_{21} tienen al menos un 55 % identidad con la secuencia de nucleótidos de SEC ID N°: 16.

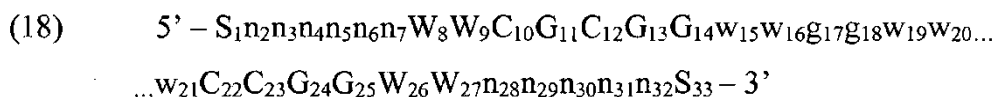
10 En determinados casos, un oligonucleótido señuelo comprende una secuencia bicatenaria representada por la fórmula (17):



15 en la que "A" es un nucleótido adenina, "C" es un nucleótido citosina, "G" es un nucleótido guanina, "T" es un nucleótido timina, "S" puede ser un nucleótido G o C, "N" puede ser cualquier nucleótido, se pueden eliminar opcionalmente letras minúsculas, y los números en subíndice representan la posición de un nucleótido en la secuencia. Aunque la fórmula muestra una única cadena, debe entenderse que se incluye una cadena complementaria como parte de la estructura. En un caso preferido, un oligonucleótido señuelo que tiene una secuencia representada por la fórmula (17) tiene al menos aproximadamente un 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 88 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad de la secuencia a la secuencia de nucleótidos de SEC ID N°: 17. Dichos oligonucleótidos señuelo pueden unirse a factores complejos ternarios. En determinados casos, dichos oligonucleótidos señuelo pueden unirse a uno o más factores de transcripción estrechamente relacionados con factores complejos ternarios, tales como SRF.

20 En determinados casos, un oligonucleótido señuelo representado por la fórmula (17) comprende una delección de uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) nucleótidos seleccionados entre el grupo que consiste en g_{15} , g_{16} , c_{17} , c_{18} y t_{19} . En determinados casos, los oligonucleótidos señuelo comprenden una delección de uno o más nucleótidos seleccionados entre el grupo que consiste en g_{15} , g_{16} , c_{17} , c_{18} y t_{19} tienen al menos un 70 % de identidad con la secuencia de nucleótidos de SEC ID N°: 17.

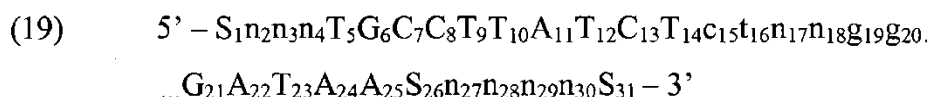
25 En determinados casos, un oligonucleótido señuelo comprende una secuencia bicatenaria representada por la fórmula (18):



30 en la que "A" es un nucleótido adenina, "C" es un nucleótido citosina, "G" es un nucleótido guanina, "T" es un nucleótido timina, "S" puede ser un nucleótido G o C, "N" puede ser cualquier nucleótido, "W" puede ser un A o un T, se pueden eliminar opcionalmente letras minúsculas, y los números en subíndice representan la posición de un nucleótido en la secuencia. Aunque la fórmula muestra una única cadena, debe entenderse que se incluye una cadena complementaria como parte de la estructura. En los casos preferidos, un oligonucleótido señuelo que tiene una secuencia representada por la fórmula (18) tiene al menos aproximadamente un 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad de la secuencia a la secuencia de nucleótidos de SEC ID N°: 18. Dichos oligonucleótidos señuelo pueden unirse al factor de transcripción STAT1. En determinados casos, dichos oligonucleótidos señuelo pueden unirse a uno o más factores de transcripción relacionados estrechamente con el factor de transcripción STAT1, tales como STAT2-6.

35 En determinados casos, un oligonucleótido señuelo representado por la fórmula (18) comprende una delección de uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7) nucleótidos seleccionados entre el grupo que consiste en w_{15} , w_{16} , g_{17} , g_{18} , w_{19} , w_{20} y w_{21} . En determinados casos, los oligonucleótidos señuelo comprenden una delección de uno o más nucleótidos seleccionados entre el grupo que consiste en w_{15} , w_{16} , g_{17} , g_{18} , w_{19} , w_{20} y w_{21} tienen al menos un 90 % de identidad con la secuencia de nucleótidos de SEC ID N°: 18.

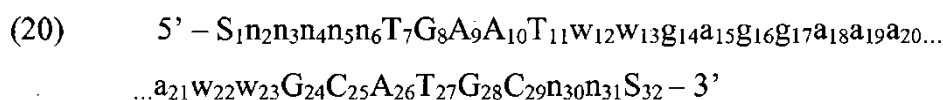
40 En determinados casos, un oligonucleótido señuelo comprende una secuencia bicatenaria representada por la fórmula (19):



en la que "A" es un nucleótido adenina, "C" es un nucleótido citosina, "G" es un nucleótido guanina, "T" es un nucleótido timina, "S" puede ser un nucleótido G o C, "N" puede ser cualquier nucleótido, se pueden eliminar opcionalmente letras minúsculas, y los números en subíndice representan la posición de un nucleótido en la secuencia. Aunque la fórmula muestra una única cadena, debe entenderse que se incluye una cadena complementaria como parte de la estructura. en los casos preferidos, un oligonucleótido señuelo que tiene una secuencia representada por la fórmula (19) tiene al menos aproximadamente un 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad de la secuencia a la secuencia de nucleótidos de SEC ID N°: 19. Dichos oligonucleótidos señuelo pueden unirse al factor de transcripción GATA1. En determinados casos, dichos oligonucleótidos señuelo pueden unirse a uno o más factores de transcripción relacionados estrechamente con el factor de transcripción GATA1, tales como GATA2-4.

En determinados casos, un oligonucleótido señuelo representado por la fórmula (19) comprende una delección de uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5 o 6) nucleótidos seleccionados entre el grupo que consiste en c₁₅, t₁₆, n₁₇, n₁₈, g₁₉ y g₂₀. En determinados casos, los oligonucleótidos señuelo comprenden una delección de uno o más nucleótidos seleccionados entre el grupo que consiste en c₁₅, t₁₆, n₁₇, n₁₈, g₁₉ y g₂₀ tienen al menos un 65 % de identidad con la secuencia de nucleótidos de SEC ID N°: 19.

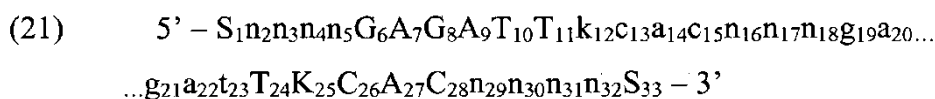
En determinados casos, un oligonucleótido señuelo comprende una secuencia bicatenaria representada por la fórmula (20):



en la que "A" es un nucleótido adenina, "C" es un nucleótido citosina, "G" es un nucleótido guanina, "T" es un nucleótido timina, "S" puede ser un nucleótido G o C, "N" puede ser cualquier nucleótido, "W" puede ser un A o un T, se pueden eliminar opcionalmente letras minúsculas, y los números en subíndice representan la posición de un nucleótido en la secuencia. Aunque la fórmula muestra una única cadena, debe entenderse que se incluye una cadena complementaria como parte de la estructura. en los casos preferidos, un oligonucleótido señuelo que tiene una secuencia representada por la fórmula (20) tiene al menos aproximadamente un 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad de la secuencia a la secuencia de nucleótidos de SEC ID N°: 20. Dichos oligonucleótidos señuelo pueden unirse al factor de transcripción ELF1. En determinados casos, dichos oligonucleótidos señuelo pueden unirse a uno o más factores de transcripción estrechamente relacionados con el factor de transcripción ELF1, tales como POU1F1.

En determinados casos, un oligonucleótido señuelo representado por la fórmula (20) comprende una delección de uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12) nucleótidos seleccionados entre el grupo que consiste en w₁₂, w₁₃, g₁₄, a₁₅, g₁₆, g₁₇, a₁₈, a₁₉, a₂₀, a₂₁, w₂₂ y w₂₃. En determinados casos, los oligonucleótidos señuelo comprenden una delección de uno o más nucleótidos seleccionados entre el grupo que consiste en w₁₂, w₁₃, g₁₄, a₁₅, g₁₆, g₁₇, a₁₈, a₁₉, a₂₀, a₂₁, w₂₂ y w₂₃ tienen al menos un 65 % de identidad con la secuencia de nucleótidos de SEC ID N°: 20.

En determinados casos, un oligonucleótido señuelo comprende una secuencia bicatenaria representada por la fórmula (21):

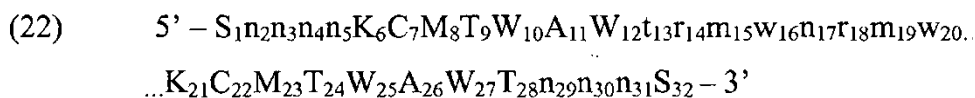


en la que "A" es un nucleótido adenina, "C" es un nucleótido citosina, "G" es un nucleótido guanina, "T" es un nucleótido timina, "S" puede ser un nucleótido G o C, "N" puede ser cualquier nucleótido, "K" puede ser un G o un T, se pueden eliminar opcionalmente letras minúsculas, y los números en subíndice representan la posición de un nucleótido en la secuencia. Aunque la fórmula muestra una única cadena, debe entenderse que se incluye una cadena complementaria como parte de la estructura. en los casos preferidos, un oligonucleótido señuelo que tiene una secuencia representada por la fórmula (21) tiene al menos aproximadamente un 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad de la secuencia a la secuencia de nucleótidos de SEC ID N°: 21. Dichos oligonucleótidos señuelo pueden unir un "factor nuclear de granulocitos/macrófagos a" a factores de transcripción. En determinados casos, dichos oligonucleótidos señuelo pueden unirse a uno o más factores de transcripción estrechamente relacionados con "un factor nuclear de granulocitos/macrófagos a" factores de transcripción, tales como el "factor nuclear de granulocitos/macrófagos b-c".

En determinados casos, un oligonucleótido señuelo representado por la fórmula (21) comprende una delección de uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12) nucleótidos seleccionados entre el grupo que consiste en k₁₂, c₁₃, a₁₄, c₁₅, n₁₆, n₁₇, n₁₈, g₁₉, a₂₀, g₂₁, a₂₂ y t₂₃. En determinados casos, los oligonucleótidos señuelo comprenden una delección de uno o más nucleótidos seleccionados entre el grupo que consiste en k₁₂, c₁₃, a₁₄, c₁₅,

n_{16} , n_{17} , n_{18} , g_{19} , a_{20} , g_{21} , a_{22} y t_{23} tienen al menos un 60 % de identidad con la secuencia de nucleótidos SEC ID N°: 21.

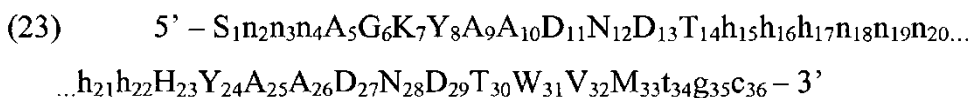
5 En determinados casos, un oligonucleótido señuelo comprende una secuencia bicatenaria representada por la fórmula (22):



10 en la que "A" es un nucleótido adenina, "C" es un nucleótido citosina, "G" es un nucleótido guanina, "T" es un nucleótido timina, "S" puede ser un nucleótido G o C, "N" puede ser cualquier nucleótido, "W" puede ser un A o un T, "K" puede ser un G o un T, "M" puede ser un A o un C, "R" puede ser un A o un G, se pueden eliminar opcionalmente letras minúsculas, y los números en subíndice representan la posición de un nucleótido en la secuencia. Aunque la fórmula muestra una única cadena, debe entenderse que se incluye una cadena complementaria como parte de la estructura. en los casos preferidos, un oligonucleótido señuelo que tiene una secuencia representada por la fórmula (22) tiene al menos aproximadamente un 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad de la secuencia a la secuencia de nucleótidos de SEC ID N°: 22. Dichos oligonucleótidos señuelo pueden unirse al factor de transcripción POU4F1. En determinados casos, dichos oligonucleótidos señuelo pueden unirse a uno o más factores de transcripción relacionados estrechamente con el factor de transcripción POU4F1, tales como POU4F2-3.

20 En determinados casos, un oligonucleótido señuelo representado por la fórmula (22) comprende una delección de uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 o 8) nucleótidos seleccionados entre el grupo que consiste en t_{13} , r_{14} , $m = 15$, w_{16} , n_{17} , r_{18} , m_{19} y w_{20} . En determinados casos, los oligonucleótidos señuelo comprenden una delección de uno o más nucleótidos seleccionados entre el grupo que consiste en t_{13} , r_{14} , $m = 15$, w_{16} , n_{17} , r_{18} , m_{19} y w_{20} tienen al menos un 65 % de identidad con la secuencia de nucleótidos de SEC ID N°: 22.

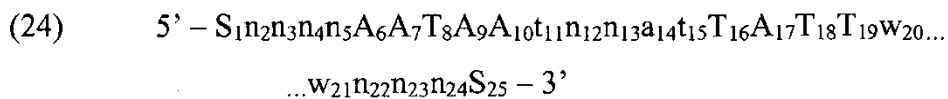
En determinados casos, un oligonucleótido señuelo comprende una secuencia bicatenaria representada por la fórmula (23):



30 en la que "A" es un nucleótido adenina, "C" es un nucleótido citosina, "G" es un nucleótido guanina, "T" es un nucleótido timina, "S" puede ser un nucleótido G o C, "N" puede ser cualquier nucleótido, "Y" puede ser T o C, "V" puede ser G, A o C, "K" puede ser T o G, "D" puede ser G, A o T, "H" puede ser A, T o C, "W" puede ser A o T, se pueden eliminar opcionalmente letras minúsculas, y los números en subíndice representan la posición de un nucleótido en la secuencia. Aunque la fórmula muestra una única cadena, debe entenderse que se incluye una cadena complementaria como parte de la estructura. en los casos preferidos, un oligonucleótido señuelo que tiene una secuencia representada por la fórmula (23) tiene al menos aproximadamente un 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 88 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad de la secuencia a la secuencia de nucleótidos de SEC ID N°: 23. Dichos oligonucleótidos señuelo pueden unirse al factor de transcripción HNF1A. En determinados casos, dichos oligonucleótidos señuelo pueden unirse a uno o más factores de transcripción relacionados estrechamente con el factor de transcripción HNF1A, tales como HNF1B-C.

45 En determinados casos, un oligonucleótido señuelo representado por la fórmula (23) comprende una delección de uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 o 8) nucleótidos seleccionados entre el grupo que consiste en h_{15} , h_{16} , h_{17} , n_{18} , n_{19} , n_{20} , h_{21} y h_{22} . En determinados casos, los oligonucleótidos señuelo comprenden una delección de uno o más nucleótidos seleccionados entre el grupo que consiste en h_{15} , h_{16} , h_{17} , n_{18} , n_{19} , n_{20} , h_{21} y h_{22} tienen al menos un 55 % de identidad con la secuencia de nucleótidos de SEC ID N°: 23.

50 En determinados casos, un oligonucleótido señuelo comprende una secuencia bicatenaria representada por la fórmula (24):

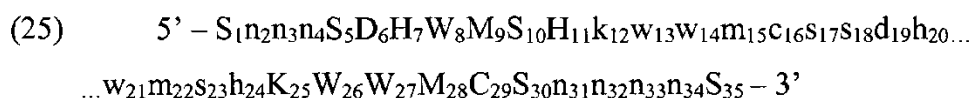


55 en la que "A" es un nucleótido adenina, "C" es un nucleótido citosina, "G" es un nucleótido guanina, "T" es un nucleótido timina, "S" puede ser un nucleótido G o C, "N" puede ser cualquier nucleótido, "W" puede ser un A o un T, se pueden eliminar opcionalmente letras minúsculas, y los números en subíndice representan la posición de un nucleótido en la secuencia. Aunque la fórmula muestra una única cadena, debe entenderse que se incluye una cadena complementaria como parte de la estructura. en los casos preferidos, un oligonucleótido señuelo que tiene

una secuencia representada por la fórmula (24) tiene al menos aproximadamente un 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad de la secuencia a la secuencia de nucleótidos de SEC ID N°: 24. Dichos oligonucleótidos señuelo pueden unirse al factor de transcripción ZFH3. En determinados casos, dichos oligonucleótidos señuelo pueden unirse a uno o más factores de transcripción relacionados estrechamente con el factor de transcripción ZFH3, tales como ZFH3-2, -4.

En determinados casos, un oligonucleótido señuelo representado por la fórmula (24) comprende una delección de uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) nucleótidos seleccionados entre el grupo que consiste en t₁₁, n₁₂, n₁₃, a₁₄ y t₁₅. En determinados casos, los oligonucleótidos señuelo comprenden una delección de uno o más nucleótidos seleccionados entre el grupo que consiste en t₁₁, n₁₂, n₁₃, a₁₄ y t₁₅ tienen al menos un 80 % de identidad con la secuencia de nucleótidos SEC ID N°: 24.

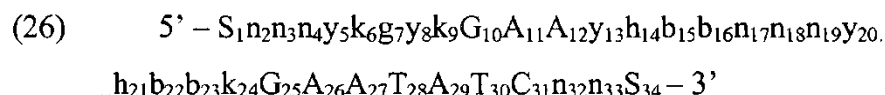
En determinados casos, un oligonucleótido señuelo comprende una secuencia bicatenaria representada por la fórmula (25):



en la que "A" es un nucleótido adenina, "C" es un nucleótido citosina, "G" es un nucleótido guanina, "T" es un nucleótido timina, "S" puede ser un nucleótido G o C, "N" puede ser cualquier nucleótido, "W" puede ser un A o un T, "D" puede ser A, G o T, "H" puede ser A, C o T, "M" puede ser A o C, "K" puede ser G o T, se pueden eliminar opcionalmente letras minúsculas, y los números en subíndice representan la posición de un nucleótido en la secuencia. Aunque la fórmula muestra una única cadena, debe entenderse que se incluye una cadena complementaria como parte de la estructura. en los casos preferidos, un oligonucleótido señuelo que tiene una secuencia representada por la fórmula (25) tiene al menos aproximadamente un 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad de la secuencia a la secuencia de nucleótidos de SEC ID N°: 25. Dichos oligonucleótidos señuelo pueden unirse al factor de transcripción IRF1. En determinados casos, dichos oligonucleótidos señuelo pueden unirse a uno o más factores de transcripción relacionados estrechamente con el factor de transcripción IRF1, tales como IRF2.

En determinados casos, un oligonucleótido señuelo representado por la fórmula (25) comprende una delección de uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 o 13) nucleótidos seleccionados entre el grupo que consiste en k₁₂, w₁₃, w₁₄, m = 15, c₁₆, s₁₇, s₁₈, d₁₉, h₂₀, w₂₁, m₂₂, s₂₃ y h₂₄. En determinados casos, los oligonucleótidos señuelo comprenden una delección de uno o más nucleótidos seleccionados entre el grupo que consiste en k₁₂, w₁₃, w₁₄, m₁₅, c₁₆, s₁₇, s₁₈, d₁₉, h₂₀, w₂₁, m₂₂, s₂₃ y h₂₄ tienen al menos un 80 % de identidad con la secuencia de nucleótidos de SEC ID N°: 25.

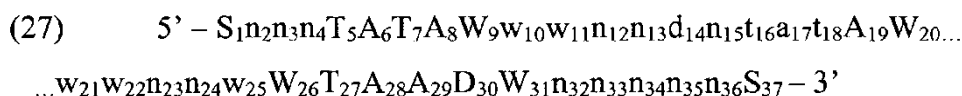
En determinados casos, un oligonucleótido señuelo comprende una secuencia bicatenaria representada por la fórmula (26):



en la que "A" es un nucleótido adenina, "C" es un nucleótido citosina, "G" es un nucleótido guanina, "T" es un nucleótido timina, "S" puede ser un nucleótido G o C, "N" puede ser cualquier nucleótido, "Y" puede ser T o C, "V" puede ser G, A o C, "K" puede ser T o G, "D" puede ser G, A o T, "H" puede ser A, T o G, "B" puede ser C, G o T, se pueden eliminar opcionalmente letras minúsculas, y los números en subíndice representan la posición de un nucleótido en la secuencia. Aunque la fórmula muestra una única cadena, debe entenderse que se incluye una cadena complementaria como parte de la estructura. en los casos preferidos, un oligonucleótido señuelo que tiene una secuencia representada por la fórmula (26) tiene al menos aproximadamente un 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 88 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad de la secuencia a la secuencia de nucleótidos de SEC ID N°: 26. Dichos oligonucleótidos señuelo pueden unirse al factor de transcripción TEAD1. En determinados casos, dichos oligonucleótidos señuelo pueden unirse a uno o más factores de transcripción relacionados estrechamente con el factor de transcripción TEAD1, tales como TEAD2-4.

En determinados casos, un oligonucleótido señuelo representado por la fórmula (26) comprende una delección de uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12) nucleótidos seleccionados entre el grupo que consiste en y₁₃, h₁₄, b₁₅, b₁₆, n₁₇, n₁₈, n₁₉, y₂₀, h₂₁, b₂₂, b₂₃ y k₂₄. En determinados casos, los oligonucleótidos señuelo comprenden una delección de uno o más nucleótidos seleccionados entre el grupo que consiste en y₁₃, h₁₄, b₁₅, b₁₆, n₁₇, n₁₈, n₁₉, y₂₀, h₂₁, b₂₂, b₂₃ y k₂₄ tienen al menos un 60 % de identidad con la secuencia de nucleótidos de SEC ID N°: 26.

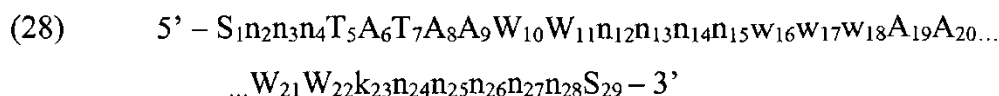
En determinados casos, un oligonucleótido señuelo comprende una secuencia bicatenaria representada por la fórmula (27):



5 en la que "A" es un nucleótido adenina, "C" es un nucleótido citosina, "G" es un nucleótido guanina, "T" es un nucleótido timina, "S" puede ser un nucleótido G o C, "N" puede ser cualquier nucleótido, "W" puede ser un A o un T, "D" puede ser un A, G o un T, se pueden eliminar opcionalmente letras minúsculas, y los números en subíndice representan la posición de un nucleótido en la secuencia. Aunque la fórmula muestra una única cadena, debe entenderse que se incluye una cadena complementaria como parte de la estructura. en los casos preferidos, un oligonucleótido señuelo que tiene una secuencia representada por la fórmula (27) tiene al menos aproximadamente un 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad de la secuencia a la secuencia de nucleótidos de SEC ID N°: 27. Dichos oligonucleótidos señuelo pueden unirse al factor de transcripción TBP. En determinados casos, dichos oligonucleótidos señuelo pueden unirse a uno o más factores de transcripción estrechamente relacionados con el factor de transcripción TBP, tales como TBPL1-2.

20 En determinados casos, un oligonucleótido señuelo representado por la fórmula (27) comprende una delección de uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14) nucleótidos seleccionados entre el grupo que consiste en w_{10} , w_{11} , n_{12} , n_{13} , d_{14} , n_{15} , t_{16} , a_{17} , t_{18} , w_{21} , w_{22} , n_{23} , n_{24} , y w_{25} . En determinados casos, los oligonucleótidos señuelo comprenden una delección de uno o más nucleótidos seleccionados entre el grupo que consiste en w_{10} , w_{11} , n_{12} , n_{13} , d_{14} , n_{15} , t_{16} , a_{17} , t_{18} , w_{21} , w_{22} , n_{23} , n_{24} , y w_{25} tienen al menos un 75 % de identidad con la secuencia de nucleótidos de SEC ID N°: 27.

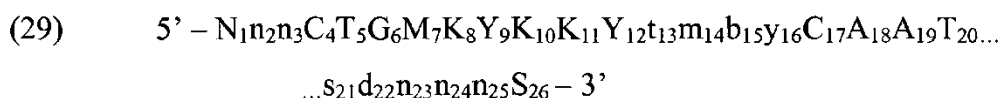
25 En determinados casos, un oligonucleótido señuelo comprende una secuencia bicatenaria representada por la fórmula (28):



30 en la que "A" es un nucleótido adenina, "C" es un nucleótido citosina, "G" es un nucleótido guanina, "T" es un nucleótido timina, "S" puede ser un nucleótido G o C, "N" puede ser cualquier nucleótido, "W" puede ser un A o un T, "K" puede ser un G o un T, se pueden eliminar opcionalmente letras minúsculas, y los números en subíndice representan la posición de un nucleótido en la secuencia. Aunque la fórmula muestra una única cadena, debe entenderse que se incluye una cadena complementaria como parte de la estructura. en los casos preferidos, un oligonucleótido señuelo que tiene una secuencia representada por la fórmula (28) tiene al menos aproximadamente un 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad de la secuencia a la secuencia de nucleótidos de SEC ID N°: 28. Dichos oligonucleótidos señuelo pueden unirse a factores de transcripción TBP. En determinados casos, dichos oligonucleótidos señuelo pueden unirse a uno o más factores de transcripción estrechamente relacionados con el factor de transcripción TBP, tales como TBPL1-2.

40 En determinados casos, un oligonucleótido señuelo representado por la fórmula (28) comprende una delección de uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7) nucleótidos seleccionados entre el grupo que consiste en n_{12} , n_{13} , n_{14} , n_{15} , w_{16} , w_{17} y w_{18} . En determinados casos, los oligonucleótidos señuelos comprenden una delección de uno o más nucleótidos seleccionados entre el grupo que consiste en n_{12} , n_{13} , n_{14} , n_{15} , w_{16} , w_{17} y w_{18} tienen al menos un 65 % de identidad con la secuencia de nucleótidos de SEC ID N°: 28.

45 En determinados casos, un oligonucleótido señuelo comprende una secuencia bicatenaria representada por la fórmula (29):

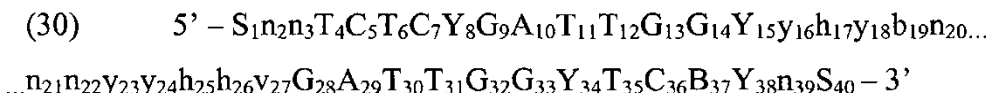


50 en la que "A" es un nucleótido adenina, "C" es un nucleótido citosina, "G" es un nucleótido guanina, "T" es un nucleótido timina, "S" puede ser un nucleótido G o C, "N" puede ser cualquier nucleótido, "M" puede ser un A o un C, "K" puede ser un G o un T, "Y" puede ser un C o un T, "B" puede ser un nucleótido C, G o T, "D" puede ser un A, G o T, se pueden eliminar opcionalmente letras minúsculas, y los números en subíndice representan la posición de un nucleótido en la secuencia. Aunque la fórmula muestra una única cadena, debe entenderse que se incluye una cadena complementaria como parte de la estructura. en los casos preferidos, un oligonucleótido señuelo que tiene una secuencia representada por la fórmula (29) tiene al menos aproximadamente un 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad de la secuencia a la secuencia de nucleótidos de SEC ID N°: 29. Dichos oligonucleótidos señuelo pueden unirse al factor de transcripción NFYA. En determinados

casos, dichos oligonucleótidos señuelo pueden unirse a uno o más factores de transcripción estrechamente relacionados con el factor de transcripción NFYA, tales como NFYB-C.

5 En determinados casos, un oligonucleótido señuelo representado por la fórmula (29) comprende una delección de uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4) nucleótidos seleccionados entre el grupo que consiste en t₁₃, m₁₄, b₁₅ e y₁₆. En determinados casos, los oligonucleótidos señuelo comprenden una delección de uno o más nucleótidos seleccionados entre el grupo que consiste en t₁₃, m₁₄, b₁₅ e y₁₆ tienen al menos un 75 % de identidad con la secuencia de nucleótidos de SEC ID N^o: 29.

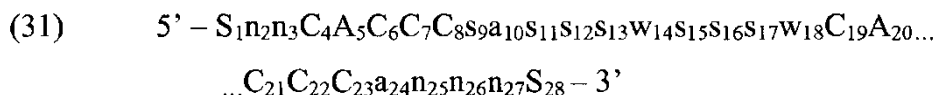
10 En determinados casos, un oligonucleótido señuelo comprende una secuencia bicatenaria representada por la fórmula (30):



15 en la que "A" es un nucleótido adenina, "C" es un nucleótido citosina, "G" es un nucleótido guanina, "T" es un nucleótido timina, "S" puede ser un nucleótido G o C, "N" puede ser cualquier nucleótido, "Y" puede ser T o C, "H" puede ser A, T o C, "B" puede ser C, G o T, se pueden eliminar opcionalmente letras minúsculas, y los números en subíndice representan la posición de un nucleótido en la secuencia. Aunque la fórmula muestra una única cadena, debe entenderse que se incluye una cadena complementaria como parte de la estructura. en los casos preferidos, un oligonucleótido señuelo que tiene una secuencia representada por la fórmula (30) tiene al menos aproximadamente un 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 88 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad de la secuencia a la secuencia de nucleótidos de SEC ID N^o: 30. Dichos oligonucleótidos señuelo pueden unirse al factor de transcripción NFYA. En determinados casos, dichos oligonucleótidos señuelo pueden unirse a uno o más factores de transcripción estrechamente relacionados con el factor de transcripción NFYA, tales como NFYB-C.

30 En determinados casos, un oligonucleótido señuelo representado por la fórmula (30) comprende una delección de uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12) nucleótidos seleccionados entre el grupo que consiste en y₁₆, h₁₇, y₁₈, b₁₉, n₂₀, n₂₁, n₂₂, y₂₃, y₂₄, h₂₅, h₂₆ y v₂₇. En determinados casos, los oligonucleótidos señuelo comprenden una delección de uno o más nucleótidos seleccionados entre el grupo que consiste en y₁₆, h₁₇, y₁₈, b₁₉, n₂₀, n₂₁, n₂₂, y₂₃, y₂₄, h₂₅, h₂₆ y v₂₇ tienen al menos un 50 % de identidad con la secuencia de nucleótidos de SEC ID N^o: 30.

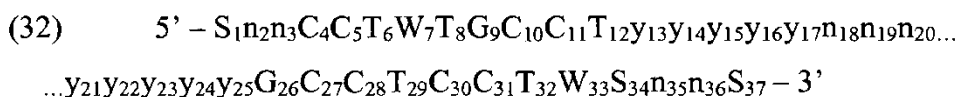
35 En determinados casos, un oligonucleótido señuelo comprende una secuencia bicatenaria representada por la fórmula (31):



40 en la que "A" es un nucleótido adenina, "C" es un nucleótido citosina, "G" es un nucleótido guanina, "T" es un nucleótido timina, "S" puede ser un nucleótido G o C, "N" puede ser cualquier nucleótido, "W" puede ser un A o un T, se pueden eliminar opcionalmente letras minúsculas, y los números en subíndice representan la posición de un nucleótido en la secuencia. Aunque la fórmula muestra una única cadena, debe entenderse que se incluye una cadena complementaria como parte de la estructura. en los casos preferidos, un oligonucleótido señuelo que tiene una secuencia representada por la fórmula (31) tiene al menos aproximadamente un 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad de la secuencia a la secuencia de nucleótidos de SEC ID N^o: 31. Dichos oligonucleótidos señuelo pueden unirse a factores de unión a la secuencia CACCC.

50 En determinados casos, un oligonucleótido señuelo representado por la fórmula (31) comprende una delección de uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10) sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en s₉, a₁₀, s₁₁, s₁₂, s₁₃, w₁₄, s₁₅, s₁₆, s₁₇ y w₁₈. En determinados casos, los oligonucleótidos señuelo comprenden una delección de uno o más nucleótidos seleccionados entre el grupo que consiste en s₉, a₁₀, s₁₁, s₁₂, s₁₃, w₁₄, s₁₅, s₁₆, s₁₇ y w₁₈ tienen al menos un 75 % de identidad con la secuencia de nucleótidos de SEC ID N^o: 31.

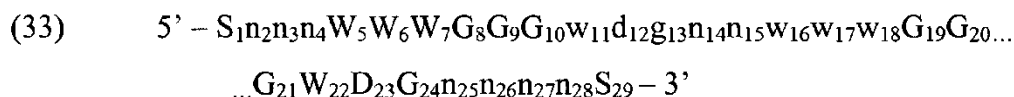
55 En determinados casos, un oligonucleótido señuelo comprende una secuencia bicatenaria representada por la fórmula (32):



en la que "A" es un nucleótido adenina, "C" es un nucleótido citosina, "G" es un nucleótido guanina, "T" es un nucleótido timina, "S" puede ser un nucleótido G o C, "N" puede ser cualquier nucleótido, "Y" puede ser T o C, "W" puede ser A o T, se pueden eliminar opcionalmente letras minúsculas, y los números en subíndice representan la posición de un nucleótido en la secuencia. Aunque la fórmula muestra una única cadena, debe entenderse que se incluye una cadena complementaria como parte de la estructura. en los casos preferidos, un oligonucleótido señuelo que tiene una secuencia representada por la fórmula (32) tiene al menos aproximadamente un 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 88 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad de la secuencia a la secuencia de nucleótidos de SEC ID N°: 32. Dichos oligonucleótidos señuelo pueden unirse al factor de transcripción KLF4. En determinados casos, dichos oligonucleótidos señuelo pueden unirse a uno o más factores de transcripción relacionados estrechamente con el factor de transcripción KLF4, tales como KLF-1, -5.

En determinados casos, un oligonucleótido señuelo representado por la fórmula (32) comprende una delección de uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 o 13) nucleótidos seleccionados entre el grupo que consiste en y_{13} , y_{14} , y_{15} , y_{16} , Y_{17} , n_{18} , n_{19} , n_{20} , y_{21} , y_{22} , y_{23} , y_{24} e y_{25} . En determinados casos, los oligonucleótidos señuelo comprenden una delección de uno o más nucleótidos seleccionados entre el grupo que consiste en y_{13} , y_{14} , y_{15} , y_{16} , y_{17} , n_{18} , n_{19} , n_{20} , y_{21} , y_{22} , y_{23} , y_{24} y y_{25} tienen al menos un 50 % de identidad con la secuencia de nucleótidos de SEC ID N°: 32.

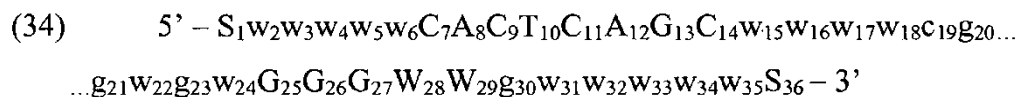
En determinados casos, un oligonucleótido señuelo comprende una secuencia bicatenaria representada por la fórmula (33):



en la que "A" es un nucleótido adenina, "C" es un nucleótido citosina, "G" es un nucleótido guanina, "T" es un nucleótido timina, "S" puede ser un nucleótido G o C, "N" puede ser cualquier nucleótido, "W" puede ser un A o un T, "D" puede ser un A, G o T, se pueden eliminar opcionalmente letras minúsculas, y los números en subíndice representan la posición de un nucleótido en la secuencia. Aunque la fórmula muestra una única cadena, debe entenderse que se incluye una cadena complementaria como parte de la estructura. en los casos preferidos, un oligonucleótido señuelo que tiene una secuencia representada por la fórmula (33) tiene al menos aproximadamente un 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad de la secuencia a la secuencia de nucleótidos de SEC ID N°: 33. Dichos oligonucleótidos señuelo pueden unirse al factor de transcripción KLF7. En determinados casos, dichos oligonucleótidos señuelo pueden unirse a uno o más factores de transcripción relacionados estrechamente con el factor de transcripción KLF7, tales como KLF-1, -2, y -5.

En determinados casos, un oligonucleótido señuelo representado por la fórmula (33) comprende una delección de uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8) nucleótidos seleccionados entre el grupo que consiste en w_{11} , d_{12} , g_{13} , n_{14} , n_{15} , w_{16} , w_{17} y w_{18} . En determinados casos, los oligonucleótidos señuelo comprenden una delección de uno o más nucleótidos seleccionados entre el grupo que consiste en w_{11} , d_{12} , g_{13} , n_{14} , n_{15} , w_{16} , w_{17} y w_{18} tienen al menos un 75 % de identidad con la secuencia de nucleótidos de SEC ID N°: 33.

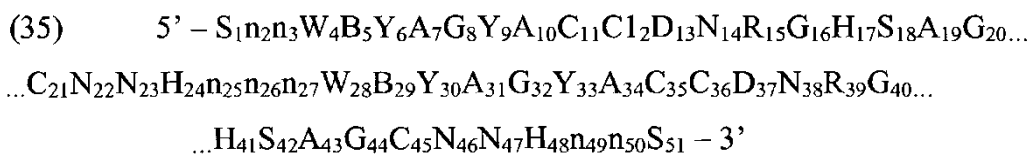
En determinados casos, un oligonucleótido señuelo comprende una secuencia bicatenaria representada por la fórmula (34):



en la que "A" es un nucleótido adenina, "C" es un nucleótido citosina, "G" es un nucleótido guanina, "T" es un nucleótido timina, "S" puede ser un nucleótido G o C, "N" puede ser cualquier nucleótido, "W" puede ser un A o un T, se pueden eliminar opcionalmente letras minúsculas, y los números en subíndice representan la posición de un nucleótido en la secuencia. Aunque la fórmula muestra una única cadena, debe entenderse que se incluye una cadena complementaria como parte de la estructura. en los casos preferidos, un oligonucleótido señuelo que tiene una secuencia representada por la fórmula (34) tiene al menos aproximadamente un 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad de la secuencia a la secuencia de nucleótidos de SEC ID N°: 34. Dichos oligonucleótidos señuelo pueden unirse al factor de transcripción MAFG. En determinados casos, dichos oligonucleótidos señuelo pueden unirse a uno o más factores de transcripción estrechamente relacionados con el factor de transcripción MAFG, tales como MAF-A, -B, -F, -K.

En determinados casos, un oligonucleótido señuelo representado por la fórmula (34) comprende una delección de uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10) nucleótidos seleccionados entre el grupo que consiste en w_{15} , w_{16} , w_{17} , w_{18} , C_{19} , g_{20} , g_{21} , w_{22} , m_{23} y w_{24} . En determinados casos, los oligonucleótidos señuelo comprenden una delección de uno o más nucleótidos seleccionados entre el grupo que consiste en w_{15} , w_{16} , w_{17} , w_{18} , C_{19} , g_{20} , g_{21} , w_{22} , g_{23} y w_{24} tienen al menos un 55 % de identidad con la secuencia de nucleótidos de SEC ID N°: 34.

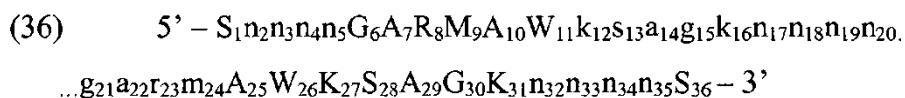
En determinados casos, un oligonucleótido señuelo comprende una secuencia bicatenaria representada por la fórmula (35):



5 en la que "A" es un nucleótido adenina, "C" es un nucleótido citosina, "G" es un nucleótido guanina, "T" es un nucleótido timina, "S" puede ser un nucleótido G o C, "N" puede ser cualquier nucleótido, "W" puede ser un A o un T, "Y" puede ser un C o un T, "H" puede ser un A, T o un C, "R" puede ser G o A, "D" puede ser G, A o T, "Y" puede ser C o T, "B" puede ser C, G o T, se pueden eliminar opcionalmente letras minúsculas, y los números en subíndice representan la posición de un nucleótido en la secuencia. Aunque la fórmula muestra una única cadena, debe entenderse que se incluye una cadena complementaria como parte de la estructura. en los casos preferidos, un oligonucleótido señuelo que tiene una secuencia representada por la fórmula (35) tiene al menos aproximadamente un 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 88 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad de la secuencia a la secuencia de nucleótidos de SEC ID N°: 35. Dichos oligonucleótidos señuelo pueden unirse al factor de transcripción REST.

En determinados casos, un oligonucleótido señuelo representado por la fórmula (35) comprende una delección de uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) nucleótidos seleccionados entre el grupo que consiste en n_{25} , n_{26} y n_{27} . En determinados casos, los oligonucleótidos señuelos comprenden una delección de uno o más nucleótidos seleccionados entre el grupo que consiste en n_{25} , n_{26} y n_{27} tienen al menos una identidad del 50 % con la secuencia de nucleótidos de SEC ID N°: 35.

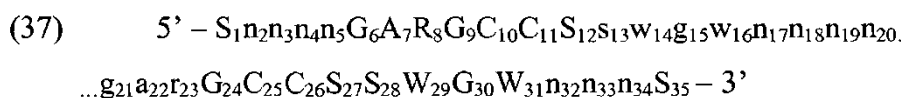
En determinados casos, un oligonucleótido señuelo comprende una secuencia bicatenaria representada por la fórmula (36):



30 en la que "A" es un nucleótido adenina, "C" es un nucleótido citosina, "G" es un nucleótido guanina, "T" es un nucleótido timina, "S" puede ser un nucleótido G o C, "N" puede ser cualquier nucleótido, "W" puede ser un A o un T, "M" puede ser A o C, "R" puede ser A o G, "K" puede ser G o T, se pueden eliminar opcionalmente letras minúsculas, y los números en subíndice representan la posición de un nucleótido en la secuencia. Aunque la fórmula muestra una única cadena, debe entenderse que se incluye una cadena complementaria como parte de la estructura. en los casos preferidos, un oligonucleótido señuelo que tiene una secuencia representada por la fórmula (36) tiene al menos aproximadamente un 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad de la secuencia a la secuencia de nucleótidos de SEC ID N°: 36. Dichos oligonucleótidos señuelo pueden unirse al factor de transcripción KCNIP3.

40 En determinados casos, un oligonucleótido señuelo representado por la fórmula (36) comprende una delección de uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 o 13) nucleótidos seleccionados entre el grupo que consiste en k_{12} , s_{13} , a_{14} , g_{15} , k_{16} , n_{17} , n_{18} , n_{19} , n_{20} , g_{21} , a_{22} , r_{23} y m_{24} . En determinados casos, los oligonucleótidos señuelo comprenden una delección de uno o más nucleótidos seleccionados entre el grupo que consiste en k_{12} , s_{13} , a_{14} , g_{15} , k_{16} , n_{17} , n_{18} , n_{19} , n_{20} , g_{21} , a_{22} , r_{23} y m_{24} tienen al menos un 60 % de identidad con la secuencia de nucleótidos de SEC ID N°: 36.

45 En determinados casos, un oligonucleótido señuelo comprende una secuencia bicatenaria representada por la fórmula (37):

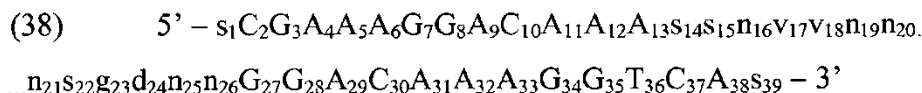


50 en la que "A" es un nucleótido adenina, "C" es un nucleótido citosina, "G" es un nucleótido guanina, "T" es un nucleótido timina, "S" puede ser un nucleótido G o C, "N" puede ser cualquier nucleótido, "W" puede ser un A o un T, "M" puede ser A o C, "R" puede ser A o G, se pueden eliminar opcionalmente letras minúsculas, y los números en subíndice representan la posición de un nucleótido en la secuencia. Aunque la fórmula muestra una única cadena, debe entenderse que se incluye una cadena complementaria como parte de la estructura. en los casos preferidos, un oligonucleótido señuelo que tiene una secuencia representada por la fórmula (37) tiene al menos aproximadamente un 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad de la secuencia a la secuencia de nucleótidos de SEC ID N°: 37. Dichos oligonucleótidos señuelo pueden

unirse al factor de transcripción KCNIP3.

5 En determinados casos, un oligonucleótido señuelo representado por la fórmula (37) comprende una delección de uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o 11) sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en s_{13} , w_{14} , g_{15} , w_{16} , n_{17} , n_{18} , n_{19} , n_{20} , g_{21} , a_{22} y r_{23} . En determinados casos, los oligonucleótidos señuelo comprenden una delección de uno o más nucleótidos seleccionados entre el grupo que consiste en s_{13} , w_{14} , g_{15} , w_{16} , n_{17} , n_{18} , n_{19} , n_{20} , g_{21} , a_{22} y r_{23} tienen al menos un 75 % de identidad con la secuencia de nucleótidos de SEC ID N°: 37.

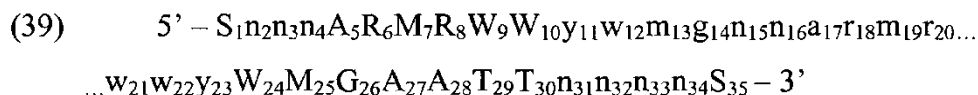
10 En determinados casos, un oligonucleótido señuelo comprende una secuencia bicatenaria representada por la fórmula (38):



15 en la que "A" es un nucleótido adenina, "C" es un nucleótido citosina, "G" es un nucleótido guanina, "T" es un nucleótido timina, "S" puede ser un nucleótido G o C, "N" puede ser cualquier nucleótido, "V" puede ser un A, C o G, "D" puede ser G, A o T, se pueden eliminar opcionalmente letras minúsculas, y los números en subíndice representan la posición de un nucleótido en la secuencia. Aunque la fórmula muestra una única cadena, debe entenderse que se incluye una cadena complementaria como parte de la estructura. en los casos preferidos, un oligonucleótido señuelo que tiene una secuencia representada por la fórmula (38) tiene al menos aproximadamente un 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 88 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad de la secuencia a la secuencia de nucleótidos de SEC ID N°: 38. Dichos oligonucleótidos señuelo pueden unirse al factor de transcripción PPARA. En determinados casos, dichos oligonucleótidos señuelo pueden unirse a uno o más factores de transcripción estrechamente relacionados con el factor de transcripción PPARA, tales como PPAR-D, -G.

30 En determinados casos, un oligonucleótido señuelo representado por la fórmula (38) comprende una delección de uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10) sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en s_{14} , s_{15} , n_{16} , v_{17} , v_{18} , n_{19} , n_{20} , n_{21} , s_{22} y g_{23} . En determinados casos, los oligonucleótidos señuelo comprenden una delección de uno o más nucleótidos seleccionados entre el grupo que consiste en s_{14} , s_{15} , n_{16} , v_{17} , v_{18} , n_{19} , n_{20} , n_{21} , s_{22} y g_{23} tienen al menos un 50 % de identidad con la secuencia de nucleótidos de SEC ID N°: 38.

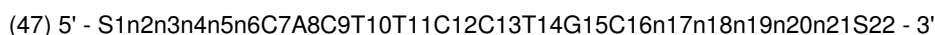
35 En determinados casos, un oligonucleótido señuelo comprende una secuencia bicatenaria representada por la fórmula (39):



40 en la que "A" es un nucleótido adenina, "C" es un nucleótido citosina, "G" es un nucleótido guanina, "T" es un nucleótido timina, "S" puede ser un nucleótido G o C, "N" puede ser cualquier nucleótido, "W" puede ser un A o un T, "R" puede ser A o G, "M" puede ser un A o un C, "Y" puede ser un C o un T, se pueden eliminar opcionalmente letras minúsculas, y los números en subíndice representan la posición de un nucleótido en la secuencia. Aunque la fórmula muestra una única cadena, debe entenderse que se incluye una cadena complementaria como parte de la estructura. en los casos preferidos, un oligonucleótido señuelo que tiene una secuencia representada por la fórmula (39) tiene al menos aproximadamente un 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad de la secuencia a la secuencia de nucleótidos de SEC ID N°: 39. Dichos oligonucleótidos señuelo pueden unirse al factor de transcripción HSF1. En determinados casos, los oligonucleótidos señuelo pueden unirse a uno o más factores de transcripción estrechamente relacionados con el factor de transcripción HSF1, tales como HSF2.

50 En determinados casos, un oligonucleótido señuelo representado por la fórmula (39) comprende una delección de uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 o 13) nucleótidos seleccionados entre el grupo que consiste en y_{11} , w_{12} , m_{13} , g_{14} , n_{15} , n_{16} , a_{17} , r_{18} , m_{19} , r_{20} , w_{21} , w_{22} y y_{23} . En determinados casos, los oligonucleótidos señuelo que comprenden una delección de uno o más nucleótidos entre el grupo que consiste en y_{11} , w_{12} , m_{13} , g_{14} , n_{15} , n_{16} , a_{17} , r_{18} , m_{19} , r_{20} , w_{21} , w_{22} y y_{23} tienen al menos 55 % identidad con la secuencia de nucleótidos de SEC ID N°: 39.

55 En determinados casos, un oligonucleótido señuelo comprende una secuencia bicatenaria representada por la fórmula (47):

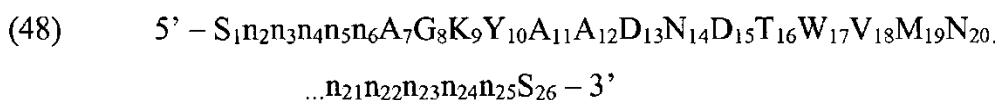


60

en la que "A" es un nucleótido adenina, "C" es un nucleótido citosina, "G" es un nucleótido guanina, "T" es un nucleótido timina, "S" puede ser un nucleótido G o C, "N" puede ser cualquier nucleótido, se pueden eliminar opcionalmente letras minúsculas, y los números en subíndice representan la posición de un nucleótido en la secuencia. Aunque la fórmula muestra una única cadena, debe entenderse que se incluye una cadena complementaria como parte de la estructura. en los casos preferidos, un oligonucleótido señuelo que tiene una secuencia representada por la fórmula (47) tiene al menos aproximadamente un 80 %, 85 %, 88 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad de la secuencia a la secuencia de nucleótidos de SEC ID N°: 47. Dichos oligonucleótidos señuelo pueden unirse al factor de transcripción ELK1. En determinados casos, dichos oligonucleótidos señuelo pueden unirse a uno o más factores de transcripción relacionados estrechamente con el factor de transcripción ELK1, tales como ETS1.

En determinados casos, un oligonucleótido señuelo representado por la fórmula (47) comprende una delección de uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10) nucleótidos seleccionados entre el grupo que consiste en n_2 , n_3 , n_4 , n_5 , n_6 , n_{17} , n_{18} , n_{19} , n_{20} y n_{21} . En determinados casos, los oligonucleótidos señuelos comprenden una delección de uno o más nucleótidos seleccionados entre el grupo que consiste en n_2 , n_3 , n_4 , n_5 , n_6 , n_{17} , n_{18} , n_{19} , n_{20} y n_{21} tienen al menos una identidad del 80 % con la secuencia de nucleótidos de SEC ID N°: 47.

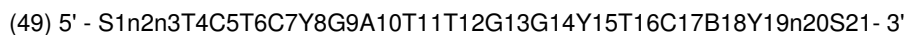
En determinados casos, un oligonucleótido señuelo comprende una secuencia bicatenaria representada por la fórmula (48):



en la que "A" es un nucleótido adenina, "C" es un nucleótido citosina, "G" es un nucleótido guanina, "T" es un nucleótido timina, "S" puede ser un nucleótido G o C, "N" puede ser cualquier nucleótido, "Y" puede ser T o C, "V" puede ser G, A o C, "K" puede ser T o G, "D" puede ser G, A o T, "W" puede ser A o T, "M" puede ser C o A, se pueden eliminar opcionalmente letras minúsculas, y los números en subíndice representan la posición de un nucleótido en la secuencia. Aunque la fórmula muestra una única cadena, debe entenderse que se incluye una cadena complementaria como parte de la estructura. en los casos preferidos, un oligonucleótido señuelo que tiene una secuencia representada por la fórmula (48) tiene al menos aproximadamente un 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 88 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad de la secuencia a la secuencia de nucleótidos de SEC ID N°: 48. Dichos oligonucleótidos señuelo pueden unirse al factor de transcripción HNF1A. En determinados casos, dichos oligonucleótidos señuelo pueden unirse a uno o más factores de transcripción relacionados estrechamente con el factor de transcripción HNF1A, tales como HNF1B-C.

En determinados casos, un oligonucleótido señuelo representado por la fórmula (48) comprende una delección de uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10) nucleótidos seleccionados entre el grupo que consiste en n_2 , n_3 , n_4 , n_5 , n_6 , n_{21} , n_{22} , n_{23} , n_{24} y n_{25} . En determinados casos, los oligonucleótidos señuelos comprenden una delección de uno o más nucleótidos seleccionados entre el grupo que consiste en n_2 , n_3 , n_4 , n_5 , n_6 , n_{21} , n_{22} , n_{23} , n_{24} y n_{25} tienen al menos una identidad del 70 % con la secuencia de nucleótidos de SEC ID N°: 48.

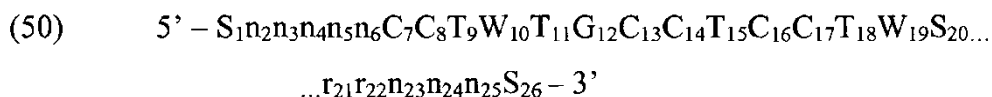
En determinados casos, un oligonucleótido señuelo comprende una secuencia bicatenaria representada por la fórmula (49):



en la que "A" es un nucleótido adenina, "C" es un nucleótido citosina, "G" es un nucleótido guanina, "T" es un nucleótido timina, "S" puede ser un nucleótido G o C, "N" puede ser cualquier nucleótido, "Y" puede ser T o C, "B" puede ser C, G o T, se pueden eliminar opcionalmente letras minúsculas, y los números en subíndice representan la posición de un nucleótido en la secuencia. Aunque la fórmula muestra una única cadena, debe entenderse que se incluye una cadena complementaria como parte de la estructura. en los casos preferidos, un oligonucleótido señuelo que tiene una secuencia representada por la fórmula (49) tiene al menos aproximadamente un 80 %, 85 %, 88 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad de la secuencia a la secuencia de nucleótidos de SEC ID N°: 49. Dichos oligonucleótidos señuelo pueden unirse al factor de transcripción NFYA. En determinados casos, dichos oligonucleótidos señuelo pueden unirse a uno o más factores de transcripción relacionados estrechamente con el factor de transcripción NFYA, tales como NFYB-C.

En determinados casos, un oligonucleótido señuelo representado por la fórmula (49) comprende una delección de uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) nucleótidos seleccionados entre el grupo que consiste en n_2 , n_3 y n_{20} . En determinados casos, los oligonucleótidos señuelos comprenden una delección de uno o más nucleótidos seleccionados entre el grupo que consiste en n_2 , n_3 y n_{20} tienen al menos una identidad del 80 % con la secuencia de nucleótidos de SEC ID N°: 49.

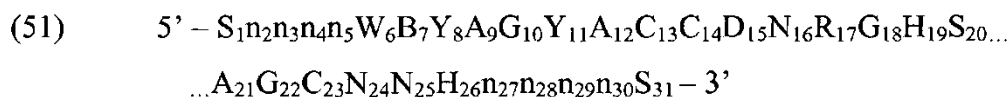
En determinados casos, un oligonucleótido señuelo comprende una secuencia bicatenaria representada por la fórmula (50):



5 en la que "A" es un nucleótido adenina, "C" es un nucleótido citosina, "G" es un nucleótido guanina, "T" es un nucleótido timina, "S" puede ser un nucleótido G o C, "N" puede ser cualquier nucleótido, "W" puede ser A o T, "R" puede ser G o A, se pueden eliminar opcionalmente letras minúsculas, y los números en subíndice representan la posición de un nucleótido en la secuencia. Aunque la fórmula muestra una única cadena, debe entenderse que se incluye una cadena complementaria como parte de la estructura. en los casos preferidos, un oligonucleótido señuelo que tiene una secuencia representada por la fórmula (50) tiene al menos aproximadamente un 75 %, 80 %, 85 %, 88 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad de la secuencia a la secuencia de nucleótidos de SEC ID N°: 50. Dichos oligonucleótidos señuelo pueden unirse al factor de transcripción KLF4. En determinados casos, dichos oligonucleótidos señuelo pueden unirse a uno o más factores de transcripción relacionados estrechamente con el factor de transcripción KLF4, tales como KLF-1, -5.

15 En determinados casos, un oligonucleótido señuelo representado por la fórmula (50) comprende una delección de uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10) nucleótidos seleccionados entre el grupo que consiste en n_2 , n_3 , n_4 , n_5 , n_6 , r_{21} , r_{22} , n_{23} , n_{24} y n_{25} . En determinados casos, los oligonucleótidos señuelos comprenden una delección de uno o más nucleótidos seleccionados entre el grupo que consiste en n_2 , n_3 , n_4 , n_5 , n_6 , r_{21} , r_{22} , n_{23} , n_{24} y n_{25} tienen al menos una identidad del 75 % con la secuencia de nucleótidos de SEC ID N°: 50.

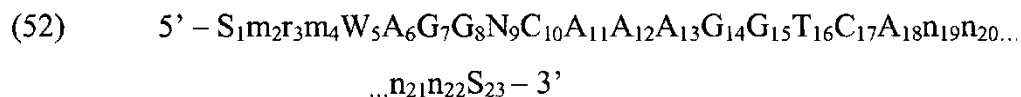
20 En determinados casos, un oligonucleótido señuelo comprende una secuencia bicatenaria representada por la fórmula (51):



25 en la que "A" es un nucleótido adenina, "C" es un nucleótido citosina, "G" es un nucleótido guanina, "T" es un nucleótido timina, "S" puede ser un nucleótido G o C, "N" puede ser cualquier nucleótido, "W" puede ser un A o un T, "H" puede ser un A, T o un C, "R" puede ser G o A, "D" puede ser G, A o T, "Y" puede ser C o T, "B" puede ser C, G o T, se pueden eliminar opcionalmente letras minúsculas, y los números en subíndice representan la posición de un nucleótido en la secuencia. Aunque la fórmula muestra una única cadena, debe entenderse que se incluye una cadena complementaria como parte de la estructura. en los casos preferidos, un oligonucleótido señuelo que tiene una secuencia representada por la fórmula (51) tiene al menos aproximadamente un 75 %, 80 %, 85 %, 88 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad de la secuencia a la secuencia de nucleótidos de SEC ID N°: 51. Dichos oligonucleótidos señuelo pueden unirse al factor de transcripción REST.

35 En determinados casos, un oligonucleótido señuelo representado por la fórmula (51) comprende una delección de uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 o 8) nucleótidos seleccionados entre el grupo que consiste en n_2 , n_3 , n_4 , n_5 , n_{27} , n_{28} , n_{29} y n_{30} . En determinados casos, los oligonucleótidos señuelos comprenden una delección de uno o más nucleótidos seleccionados entre el grupo que consiste en n_2 , n_3 , n_4 , n_5 , n_{27} , n_{28} , n_{29} y n_{30} tienen al menos una identidad del 75 % con la secuencia de nucleótidos de SEC ID N°: 51.

40 En determinados casos, un oligonucleótido señuelo comprende una secuencia bicatenaria representada por la fórmula (52):

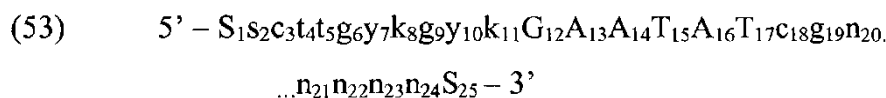


45 en la que "A" es un nucleótido adenina, "C" es un nucleótido citosina, "G" es un nucleótido guanina, "T" es un nucleótido timina, "S" puede ser un nucleótido G o C, "N" puede ser cualquier nucleótido, "W" puede ser A o T, "R" puede ser G o A, "M" puede ser C o A, se pueden eliminar opcionalmente letras minúsculas, y los números en subíndice representan la posición de un nucleótido en la secuencia. Aunque la fórmula muestra una única cadena, debe entenderse que se incluye una cadena complementaria como parte de la estructura. en los casos preferidos, un oligonucleótido señuelo que tiene una secuencia representada por la fórmula (52) tiene al menos aproximadamente un 80 %, 85 %, 88 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad de la secuencia a la secuencia de nucleótidos de SEC ID N°: 52. Dichos oligonucleótidos señuelo pueden unirse al factor de transcripción PPARA. En determinados casos, dichos oligonucleótidos señuelo pueden unirse a uno o más factores de transcripción estrechamente relacionados con el factor de transcripción PPARA, tales como PPAR-D, -G.

55 En determinados casos, un oligonucleótido señuelo representado por la fórmula (52) comprende una delección de uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8) nucleótidos seleccionados entre el grupo que consiste en m_2 , r_3 , m_4 ,

n_{19} , n_{20} , n_{21} , n_{22} y g_{23} . En determinados casos, los oligonucleótidos señuelo comprenden una delección de uno o más nucleótidos seleccionados entre el grupo que consiste en m_2 , r_3 , m_4 , n_{19} , n_{20} , n_{21} , n_{22} y g_{23} tienen al menos 80 % de identidad con la secuencia de nucleótidos de SEC ID N°: 52.

- 5 En determinados casos, un oligonucleótido señuelo comprende una secuencia bicatenaria representada por la fórmula (53):



- 10 en la que "A" es un nucleótido adenina, "C" es un nucleótido citosina, "G" es un nucleótido guanina, "T" es un nucleótido timina, "S" puede ser un nucleótido G o C, "N" puede ser cualquier nucleótido, "Y" puede ser T o C, "K" puede ser T o G, se pueden eliminar opcionalmente letras minúsculas, y los números en subíndice representan la posición de un nucleótido en la secuencia. Aunque la fórmula muestra una única cadena, debe entenderse que se incluye una cadena complementaria como parte de la estructura. en los casos preferidos, un oligonucleótido señuelo que tiene una secuencia representada por la fórmula (53) tiene al menos aproximadamente un 75 %, 80 %, 85 %, 88 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad de la secuencia a la secuencia de nucleótidos de SEC ID N°: 53. Dichos oligonucleótidos señuelo pueden unirse al factor de transcripción TEAD1. En determinados casos, dichos oligonucleótidos señuelo pueden unirse a uno o más factores de transcripción relacionados estrechamente con el factor de transcripción TEAD1, tales como TEAD2-4.

- 20 En determinados casos, un oligonucleótido señuelo representado por la fórmula (53) comprende una delección de uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 o 17) sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en s_2 , c_3 , t_4 , t_5 , g_6 , y_7 , k_8 , g_9 , y_{10} , k_{11} , C_{18} , g_{19} , n_{20} , n_{21} , n_{22} , n_{23} y n_{24} . En determinados casos, los oligonucleótidos señuelo comprenden una delección de uno o más nucleótidos seleccionados entre el grupo que consiste en s_2 , c_3 , t_4 , t_5 , g_6 , y_7 , k_8 , g_9 , y_{10} , k_{11} , C_{18} , g_{19} , n_{20} , n_{21} , n_{22} , n_{23} y n_{24} tienen al menos una identidad del 75 % con la secuencia de nucleótidos de SEC ID N°: 53.

- 30 Un oligonucleótido bicatenario que tiene un porcentaje determinado (por ejemplo, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, o 99 %) de identidad de la secuencia con otra secuencia significa que, cuando se alinean, este porcentaje determina el nivel de correspondencia de la disposición de bases en comparación con las dos secuencias. Esta alineación y el porcentaje de homología o identidad pueden determinarse utilizando cualquier programa de software conocido en la materia que permite la alineación local. El programa de software debe ser capaz de encontrar regiones de identidad local entre dos secuencias sin necesidad de incluir la longitud completa de las secuencias. En algunos casos, dicho programa incluye, pero no se limita al Algoritmo EMBOSS de Alineación por Parejas (disponible del European Bioinformatics Institute (EBI)), el programa ClustalW (disponible también del European Bioinformatics Institute (EBI)), o el programa BLAST (BLAST Manual, Altschul y col., Natl Cent. Biotechnol. Inf., Natl Lib. Med. (NCIB NLM NIH), Bethesda, Md., y Altschul et al., (1997) NAR 25:3389 3402).

- 40 Un experto en la materia reconocerá que las secuencias descritas en el presente documento incluyen aquellas que se hibridan en condiciones de hibridación restrictivas con una secuencia ejemplificada (por ejemplo, SEC ID N°: 41 y 42). Un ácido nucleico es hibridable con otro ácido nucleico cuando una forma monocatenaria del ácido nucleico puede hibridarse con otro ácido nucleico monocatenario en las condiciones adecuadas de temperatura y una solución de fuerza iónica. Las condiciones de hibridación son bien conocidas en la materia. En algunas realizaciones, se puede producir la hibridación durante una lenta disminución de la temperatura desde una temperatura de desnaturalización (por ejemplo, 100 °C) a temperatura ambiente en una sal que contiene un disolvente (por ejemplo, tampón Tris-EDTA).

- 50 En general, los oligonucleótidos señuelo descritos en el presente documento se pueden usar para unirse y, por ejemplo, inhibir por tanto, los factores de transcripción que modulan la expresión de los genes implicados en la señalización nociceptiva y/o la percepción del dolor de un sujeto (por ejemplo, del paciente). Un oligonucleótido señuelo descrito en el presente documento diseñado para unirse a un factor de transcripción específico tiene una secuencia de ácido nucleico que imita la secuencia de ADN genómico endógeno unida normalmente mediante el factor de transcripción. Por consiguiente, el oligonucleótido señuelo descrito en el presente documento inhibe una etapa necesaria para la expresión génica. Además, los oligonucleótidos señuelo descritos en el presente documento pueden unirse a numerosos factores de transcripción diferentes.

- 60 Los oligonucleótidos señuelo descritos en el presente documento pueden modificarse químicamente mediante métodos bien conocidos por el técnico experto (por ejemplo, incorporación del fosforotionato, metilfosfonato, fosforoditioato, fosfoamidatos, carbonatos, tioéter, siloxano, acetamidato o enlaces carboximetil éster entre nucleótidos) para prevenir la degradación por nucleasas en las células y los fluidos extracelulares (por ejemplo, suero, fluido cerebroespinal). Asimismo, los oligonucleótidos señuelo pueden diseñarse de tal manera que formen estructuras de horquillas y pesas que también pueden prevenir o impedir la degradación de la nucleasa. Además, los oligonucleótidos señuelo pueden también insertarse como una porción de un plásmido más grande capaz de mantenimiento episómico o replicación constitutiva en la célula diana a fin de proporcionar una exposición

intracelular potenciada a largo plazo a la secuencia señuelo y/o reducir su degradación. Por consiguiente, cualquier modificación química o alteración estructural conocida en la materia que potencie la estabilidad del oligonucleótido están comprendidas en el alcance de la presente divulgación. En algunas realizaciones, los oligonucleótidos señuelo descritos en el presente documento pueden unirse, por ejemplo, a polímeros de polietilenglicol, péptidos (por ejemplo, un dominio de translocación de la proteína) o proteínas que mejoran el efecto terapéutico de los oligonucleótidos señuelo. Dichos oligonucleótidos señuelo modificados pueden atravesar preferentemente la membrana celular.

En determinadas realizaciones, los oligonucleótidos señuelo se proporcionan como sales, hidratos, solvatos, o derivados de N-óxidos. En determinadas realizaciones, los oligonucleótidos señuelo se proporcionan en solución (por ejemplo, una solución salina que tiene un pH fisiológico) o en forma liofilizada. En otras realizaciones, los oligonucleótidos señuelo se proporcionan en liposomas.

En determinadas realizaciones, se proporcionan uno o más oligonucleótidos señuelo en un kit. En determinadas realizaciones, el kit incluye una instrucción, por ejemplo, para usar dicho uno o más oligonucleótidos señuelo. En determinadas realizaciones, dicha instrucción describe uno o más de los métodos de la presente invención, por ejemplo, un método para prevenir o tratar el dolor, un método para modular la expresión génica en una célula, un método para modular la señalización nociceptiva en una célula, un método para modular la degradación de las proteínas en una célula, etc. En determinadas realizaciones, los oligonucleótidos señuelo proporcionados en un kit se proporcionan en forma liofilizada. En determinadas realizaciones relacionadas, un kit que comprende uno o más oligonucleótidos señuelo liofilizados comprende además una solución (por ejemplo, una solución salina farmacéuticamente aceptable) que se puede usar para resuspender dichos uno o más de los oligonucleótidos señuelo.

Los oligonucleótidos bicatenarios descritos en el presente documento pueden prepararse mediante métodos convencionales conocidos en la materia y de esta manera están también comprendidos en el ámbito del técnico experto.

Composiciones farmacéuticas

Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más oligonucleótidos señuelo de la invención, preferiblemente, en forma purificada, junto con una cantidad adecuada de un vehículo farmacéuticamente aceptable, de manera que se proporcione una forma de administración correcta a un paciente. Cuando se administra a un paciente, los oligonucleótidos señuelo y los vehículos farmacéuticamente aceptables son preferiblemente estériles. El agua es un vehículo preferido cuando los oligonucleótidos señuelo se administran por vía intravenosa. Los sueros salinos y las soluciones acuosas de dextrosa y glicerol también se pueden utilizar como vehículos líquidos, especialmente para soluciones inyectables. Los vehículos farmacéuticos adecuados incluyen excipientes tales como almidón, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, cal, gel de sílice, estearato de sodio, monoestearato de glicerol, talco, cloruro de sodio, leche desnatada en polvo, glicerol, propileno, glicol, agua, etanol y similares. Las presentes composiciones farmacéuticas, si se desea, también pueden incluir cantidades poco importantes de agentes mojantes o emulsionantes, o agentes tamponadores del pH. Además, también se pueden usar agentes auxiliares, estabilizantes, espesantes, lubricantes y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas se pueden fabricar por medio de procesos convencionales de mezclado, disolución, granulación, fabricación de grageas, levigación, emulsificación, encapsulación, atrapamiento o liofilización. Las composiciones farmacéuticas se pueden formular de forma convencional usando uno o más vehículos, diluyentes, excipientes o auxiliares farmacéuticamente aceptables, que facilitan el procesamiento de los compuestos descritos en el presente documento para obtener preparaciones que se pueden utilizar farmacéuticamente. La formulación correcta depende de la vía de administración seleccionada.

Las presentes composiciones farmacéuticas pueden tomar la forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, comprimidos, píldoras, aglomerados, cápsulas, cápsulas que contienen líquidos, polvos, formulaciones de liberación continua, supositorios, aerosoles, pulverizadores, suspensiones, o cualquier otra forma adecuada para su uso. Otros ejemplos de vehículos farmacéuticos adecuados se han descrito en la técnica (véase Remington's Pharmaceutical Sciences, Philadelphia College of Pharmacy and Science, 19ª Edición, 1995).

Las composiciones farmacéuticas para administración oral pueden estar en la forma de comprimidos, pastillas para chupar, suspensiones acuosas u oleosas, gránulos, polvos, emulsiones, cápsulas, jarabes, o elixires, por ejemplo. Las composiciones administradas por vía oral pueden incluir uno o más agentes opcionales, por ejemplo, agentes edulcorantes tales como fructosa, aspartame o sacarina, agentes aromatizantes tales como piperita, aceite de gaulteria, o agentes colorantes de cereza y agentes conservantes, para proporcionar una preparación farmacéuticamente sabrosa. Además, ya sea en forma de comprimido o de píldora, las composiciones se pueden revestir para retrasar la desintegración y la absorción en el tracto gastrointestinal, proporcionando de esta manera una acción sostenida durante un periodo de tiempo prolongado. Las composiciones orales pueden incluir vehículos convencionales tales como manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina sódica, celulosa, carbonato

de magnesio, *etc.* Dichos vehículos son, preferiblemente, de calidad farmacéutica.

5 Para preparaciones líquidas orales tales como, por ejemplo, suspensiones, elixires y soluciones, los vehículos, excipientes o diluyentes adecuados incluyen agua, suero salino, alquilenglicoles (por ejemplo, propilenglicol), polialquilenglicoles (por ejemplo, polietilenglicol), aceites, alcoholes, tampones ligeramente ácidos entre pH 4 y pH 6 (por ejemplo, acetato, citrato, o ascorbato entre aproximadamente 5 mM y aproximadamente 50 mM), *etc.* Adicionalmente, se pueden añadir agentes aromatizantes, conservantes, agentes colorantes, sales biliares, acilcarnitinas y similares.

10 También se pueden tener en cuenta composiciones para su administración mediante otras vías. Para administración bucal, las composiciones pueden estar en la forma de comprimidos, pastillas para chupar, *etc.*, formuladas de forma convencional. Las formulaciones de fármaco en estado líquido adecuadas para su uso con nebulizadores y dispositivos de pulverización de líquidos y dispositivos de aerosol de tipo EHD suelen incluir un compuesto con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Preferiblemente, el vehículo farmacéuticamente aceptable es un líquido tal como alcohol, agua, polietilenglicol o un perfluorocarbono. De manera opcional, se puede añadir otro material que altere las propiedades de aerosol de la solución o suspensión de compuestos. Preferiblemente, este material es un líquido tal como un alcohol, glicol, poliglicol o un ácido graso. Otros métodos para formular soluciones o suspensiones de fármaco en medio líquido adecuadas para su uso en dispositivos de aerosol son conocidos por los expertos en la técnica (véase, por ejemplo, Biesalski, patente de los Estados Unidos nº 5.112.598; Biesalski, patente de los Estados Unidos nº 5.556.611). También se puede formular un compuesto en composiciones rectales o vaginales tales como supositorios o enemas de retención, por ejemplo, que contienen bases de supositorio convencionales tales como manteca de cacao u otros glicéridos. Además de las formulaciones anteriormente descritas, un compuesto también se puede formular como preparación de depósito. Dichas formulaciones de acción prolongada se pueden administrar mediante un implante (por ejemplo, de forma subcutánea o intramuscular) o mediante inyección intramuscular. De esta manera, por ejemplo, se puede formular un compuesto con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, en forma de emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados muy poco solubles, por ejemplo, en forma de una sal muy poco soluble.

30 Se puede incluir un oligonucleótido señuelo en cualquiera de las formulaciones anteriormente descritas, o en cualquier otra formulación adecuada, en forma de una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable. Las sales farmacéuticamente aceptables retienen sustancialmente la actividad del compuesto precursor y se puede preparar mediante la reacción con las bases o ácido adecuados y tienden a ser más solubles en disolventes acuosos y otros disolventes próticos que la forma precursora correspondiente.

35 **Usos terapéuticos**

En determinadas realizaciones, un oligonucleótido señuelo de la invención y/o la composición farmacéutica del mismo se administra a un paciente, tal como un animal (por ejemplo, un ave, mamífero, primate, o ser humano), que padece dolor que incluye, pero sin limitación, dolor mecánico (por ejemplo, hiperalgesia mecánica y/o alodinia), dolor químico, dolor debido a temperatura, dolor crónico, dolor subcrónico, dolor agudo, dolor subagudo, dolor inflamatorio, dolor neuropático, dolor muscular, dolor esquelético, dolor postquirúrgico, dolor debido a artritis, y dolor debido a diabetes. Además, en determinadas realizaciones, los oligonucleótidos señuelo de la invención y/o las composiciones farmacéuticas del mismo se administran a un paciente, tal como un animal, como medida preventiva contra el dolor, que incluye pero sin limitación, dolor postquirúrgico, dolor crónico, dolor inflamatorio, dolor neuropático, dolor muscular, y dolor esquelético. En determinadas realizaciones, los oligonucleótidos señuelo de la invención y/o sus composiciones farmacéuticas se pueden utilizar en la prevención de una faceta del dolor, mientras que al mismo tiempo se trata otro síntoma del dolor.

50 De esta manera, en determinadas realizaciones, la invención proporciona un oligonucleótido señuelo de la invención para su uso en métodos para tratar el dolor en un paciente que comprende administrar a un paciente que padece dolor una cantidad terapéuticamente eficaz de un oligonucleótido señuelo de la invención. En realizaciones relacionadas, se proporciona un oligonucleótido señuelo de la invención para su uso en métodos para prevenir el dolor en un paciente. Dichos métodos comprenden administrar a un paciente que lo necesita (por ejemplo, un paciente que puede desarrollar dolor, por ejemplo, dolor postquirúrgico) una cantidad terapéuticamente eficaz de un oligonucleótido señuelo de la invención. En determinadas realizaciones, el oligonucleótido señuelo de la invención se administra por vía perineural, epidural/peridural, por vía intratecal, o por vía intradérmica.

60 En determinadas realizaciones, la invención proporciona un oligonucleótido señuelo de la invención para su uso en métodos para tratar o prevenir el dolor en un paciente que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un oligonucleótido señuelo de la invención en los que el oligonucleótido señuelo no se une a los factores de transcripción AP1, ETS1 y STAT. En otras realizaciones, la invención proporciona un oligonucleótido señuelo de la invención para su uso en métodos para tratar o prevenir el dolor en un paciente que comprende administrar al paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más oligonucleótidos señuelo de la invención en los que el oligonucleótido señuelo se une a uno o más factores de transcripción seleccionados entre el grupo que consiste en los factores de transcripción AP1, ETS 1, GATA y STAT, siempre que el dolor no sea dolor lumbar debido a un trastorno del disco intervertebral.

En determinadas realizaciones, la invención proporciona un oligonucleótido señuelo de la invención para su uso en métodos para modular la transcripción de un gen presente en una célula implicada en la señalización nociceptiva y/o la percepción del dolor en un paciente. En determinadas realizaciones, la modulación comprende la supresión o la represión de la expresión génica. En otras realizaciones, la modulación comprende la estabilización de la expresión génica. En otras realizaciones adicionales, la modulación comprende la activación o la inducción de la expresión génica. En determinadas realizaciones, el gen está implicado en la señalización nociceptiva. Los genes implicados en la señalización nociceptiva incluyen, pero no se limitan a, genes que codifican proteínas de membrana (por ejemplo, canales de iones, receptores de membrana, etc.), moléculas de señalización solubles (por ejemplo, moléculas de señalización intramolecular o neurotransmisores), enzimas sintéticas (por ejemplo, enzimas de síntesis de neurotransmisores), y factores de transcripción. Los ejemplos específicos de dichos genes incluyen, pero no se limitan a, *BDKRB2*, *HTR3A*, *SGN9A*, *BDNF*, *GRM5*, *NOS1*, *GGH1*, *GDK5R1*, *GAGNA1B*, *P2XR3* y *PNMT*.

En otras realizaciones, la invención proporciona un oligonucleótido señuelo de la invención para su uso en métodos para modular la señalización nociceptiva en una célula. En determinadas realizaciones, la modulación comprende la supresión o la represión de la señalización nociceptiva. En determinadas realizaciones, la modulación de la señalización nociceptiva comprende modular, por ejemplo, aumentar, la proteólisis de una proteína implicada en la señalización nociceptiva en dicha célula. Por ejemplo, una actividad de proteosoma anormalmente elevada se ha vinculado con importantes déficits de la plasticidad neuronal (*es decir*, un rasgo importante del dolor celular). Se sabe que *EGR1* reprime la expresión de factores del proteosoma seleccionados, limitando de esta forma la actividad de señalización nociceptiva dependiente de *EGR1*. Además, las neurofinas activan receptores específicos en neuronas del dolor que desencadenan la señalización nociceptiva. Los factores USF activan la expresión de CGRP y sustancia P, dos neurofinas importantes que pueden inducir dolor. La inhibición de los factores USF es una aproximación potencial a la inhibición de la señalización nociceptiva. En determinadas realizaciones, la modulación comprende la activación de un inhibidor de la señalización nociceptiva.

En otras realizaciones adicionales, la invención proporciona métodos para modular, por ejemplo, aumentar, la degradación proteolítica de una proteína implicada en la señalización nociceptiva en una célula. En determinadas realizaciones, la modulación de la degradación de proteínas comprende estimular la función del proteosoma. En determinadas realizaciones, la proteína está implicada en la señalización nociceptiva. Las proteínas implicadas en la señalización nociceptiva incluyen, pero no se limitan a proteínas de membrana (por ejemplo, canales de iones, receptores de membrana, etc.), moléculas de señalización solubles (por ejemplo, moléculas de señalización intramolecular o neurotransmisores), enzimas sintéticas (por ejemplo, enzimas de síntesis de neurotransmisores), y factores de transcripción. Los ejemplos específicos de dichas proteínas incluyen, pero no se limitan a, *BDKRB2*, *HTR3A*, *SCN9A*, *BDNF*, *GRM5*, *NOS1*, *GCH1*, *CDK5R1*, *CACNA1B*, *P2XR3* y *PNMT*.

En determinadas realizaciones, la célula de los diferentes métodos se proporciona *in vivo* (por ejemplo, en un paciente que padece dolor o es probable que padezca dolor). Una célula proporcionada *in vivo* se puede ubicar en diferentes localizaciones que incluyen, pero sin limitación, ganglios de la raíz dorsal y/o de la espina dorsal. En otras realizaciones, la célula de los diferentes métodos se proporciona *in vitro* (por ejemplo, en una placa Petri). La célula puede ser cualquier célula implicada en la señalización nociceptiva, incluyendo, pero sin limitación, una neurona (por ejemplo, una neurona de dolor de los ganglios de la raíz dorsal y/o la espina dorsal del sistema nervioso simpático), una célula glial, una célula de tejido de soporte (por ejemplo, fibroblasto), una célula inmune, o una célula de una línea celular (por ejemplo, una célula PC 12).

Métodos de administración y dosificación

Los presentes métodos para el tratamiento o prevención del dolor requieren la administración de un oligonucleótido señuelo, o sus composiciones farmacéuticas, a un paciente necesitado de dicho tratamiento o prevención. Los compuestos y/o sus composiciones farmacéuticas se pueden administrar mediante cualquier vía conveniente, por ejemplo, mediante infusión o inyección en bolo, mediante absorción a través de revestimientos epiteliales o mucocutáneos (por ejemplo, mucosa oral, mucosa rectal o intestinal, etc.), o por vía oral. La administración puede ser sistémica o local. Se conocen varios sistemas de administración, incluyendo, por ejemplo, encapsulación de liposomas, micropartículas, microcápsulas, cápsulas, etc., que se pueden utilizar para administrar un compuesto y/o composición farmacéutica del mismo. Los métodos de administración incluyen, pero no se limitan a, las rutas intradérmica, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, subcutánea, intranasal, epidural/peridural, oral, sublingual, intranasal, intracerebral, intravaginal, transdérmica, rectal, por inhalación o tópica, especialmente en los oídos, nariz, ojos, o piel. En determinadas realizaciones, se administra a un paciente uno o más oligonucleótidos señuelo. El modo de administración preferido se deja al criterio del especialista médico, y dependerá, en parte, del sitio de la dolencia médica.

En realizaciones específicas, puede ser deseable administrar uno o más oligonucleótidos señuelo localizados en el área que necesita tratamiento. Esto se puede conseguir, por ejemplo, pero no como limitación, mediante infusión local durante la cirugía, aplicación tópica (por ejemplo, junto con un apósito para heridas quirúrgicas), mediante inyección, mediante un catéter, mediante un supositorio, o mediante un implante, siendo dicho implante un material poroso, no poroso, o gelatinoso, incluyendo membranas, como membranas sialásticas, o fibras. En algunas realizaciones, la administración puede ser mediante inyección directa en el sitio (por ejemplo, el sitio anterior, actual,

o esperado) del dolor.

En determinadas realizaciones, puede ser deseable introducir uno o más oligonucleótidos señuelo en el sistema nervioso mediante cualquier vía adecuada, incluyendo pero sin restringirse a una inyección intraventricular, intratecal, perineural y/o epidural/peridural. La inyección intraventricular se puede ver facilitada por un catéter intraventricular, por ejemplo, conectado a un depósito, tal como un depósito Ommaya.

También se puede emplear la administración pulmonar, por ejemplo, mediante el uso de un inhalador o nebulizador, y la formulación con un agente de aerosolización, o mediante perfusión con un fluorocarbono o un tensioactivo pulmonar sintético.

La cantidad de oligonucleótido señuelo que será eficaz en el tratamiento o prevención del dolor en un paciente dependerá de la naturaleza específica de la dolencia, y se puede determinar mediante técnicas clínicas convencionales conocidas en la materia. Además, se pueden utilizar opcionalmente *in vitro* o *in vivo* para ayudar a identificar los intervalos de dosificación adecuados. La cantidad de un oligonucleótido señuelo administrado dependerá por supuesto, entre otros factores, el sujeto que se está tratando, el peso del sujeto, la gravedad de la enfermedad, la forma de administración, y el criterio del médico prescriptor. En determinadas realizaciones, una sola dosis de oligonucleótido señuelo comprende de aproximadamente 5 µg a 5 mg, de 50 µg a 2,5 mg, de 100 µg a 1 mg, de 250 µg a 750 µg, o aproximadamente 500 µg de oligonucleótido señuelo por kilogramo de peso corporal.

Preferiblemente, las formas farmacéuticas están adaptadas para su administración a un paciente no más de dos veces al día, más preferentemente, solamente una vez al día. La dosificación se puede proporcionar en solitario o junto con otros fármacos y puede continuar durante el tiempo necesario para un tratamiento o prevención efectivos del dolor.

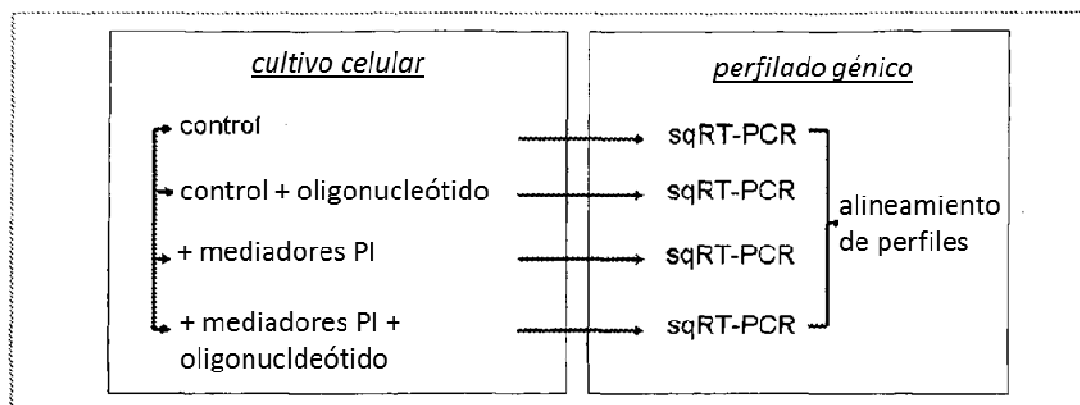
Tratamiento combinado

En determinadas realizaciones, los oligonucleótidos señuelo de la invención y/o sus composiciones farmacéuticas se pueden utilizar en un tratamiento combinado con al menos otro agente terapéutico que puede incluir, pero que no se limita a, un oligonucleótido señuelo. El oligonucleótido señuelo y/o su composición farmacéutica y el agente terapéutico pueden actuar de forma aditiva o, más preferentemente, de forma sinérgica. En algunas realizaciones, un oligonucleótido señuelo de la invención y/o la composición farmacéutica del mismo se administra en paralelo con la administración de otro agente terapéutico, incluyendo otro oligonucleótido señuelo. En otras realizaciones, un oligonucleótido señuelo y/o la composición farmacéutica del mismo se administra antes o después de la administración de otro agente terapéutico, incluyendo otro oligonucleótido señuelo.

Protocolos experimentales

La invención se define adicionalmente por referencia al siguiente protocolo experimental. Será evidente para los expertos en la materia que se pueden llevar a cabo muchas modificaciones, en materiales y métodos, sin apartarse del alcance de la invención.

El modelo experimental consiste en imitar una situación de dolor aplicando a líneas de células neuronales, ganglios de la raíz dorsal (DRG) primaria, y/o neuronas de la espina dorsal una combinación de mediadores proinflamatorios (por ejemplo, factor de crecimiento de nervios, interleuquina-1p, bradiquinina, serotonina, sustancia P, *etc.*) conocidos por desencadenar la modulación de los genes del dolor. El perfilado de la expresión de los genes del dolor se realiza mediante la reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa semicuantitativa (sqRT-PCR) en varias situaciones experimentales, incluyendo pero sin restringirse a, tras la estimulación con un mediador proinflamatorio, con o sin tratamiento con oligonucleótido bicatenario. Se muestra a continuación una revisión del experimento:



Oligonucleótido = oligonucleótido(s) señuelo, PI = mediador(es) proinflamatorio(s), sqRT-PCR = reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa semicuantitativa

Las células se cultivaron *in vitro* y se pueden someter a situaciones independientes entre las que se incluyen pero sin limitación:

- 5
- sin tratamiento, como control de la expresión génica normal;
 - tratamiento con oligonucleótido(s) señuelo para medir el efecto de este último sobre la expresión génica inicial;
 - tratamiento con mediadores proinflamatorios para imitar una situación de dolor *in vivo* alterando la expresión del gen o genes del dolor; y
- 10
- doble tratamiento con mediador(es) proinflamatorio(s) junto con oligonucleótido(s) señuelo para medir el nivel de modulación de este último en una situación análoga al dolor.

Después del tratamiento se recogieron las células y se extrajo el ARN. Los niveles de expresión de los genes del dolor se midieron posiblemente mediante RT-PCR semicuantitativa y los perfiles de expresión de cada situación se compararon entre sí.

El tratamiento con oligonucleótido señuelo consiste en transfectar uno o más oligonucleótidos señuelo (en paralelo o en secuencia a un intervalo temporal aún por determinar) de las secuencias seleccionadas entre las SEC ID N^o: 1-45 a líneas de células neuronales, DRG, y/o neuronas de la espina dorsal. Las líneas celulares incluyen, pero no se limitan a, células PC12 (diferenciadas según NGF o no diferenciadas), células SH-SY5Y, células Weri, HeLa, HEK293, F-11, NS20Y, y ND7/23, o cualquier otra línea celular que exprese uno o más genes que se puedan seleccionar (por ejemplo *AGGN1-3*, *BDKRB1-2*, *BDNF*, *GAGNA1G-H*, *GALGA*, *GR/N1*, *GRM1*, *GRM5*, *HTR1-3*, *NTRK1*, *P2RX3*, *PLG*, *PRKG*, etc.). Se aplica(n) una o más transfecciones al mismo conjunto de células, incluyendo o sin incluir los mismos (o conjunto de) oligonucleótidos señuelo. Las células, tanto las líneas celulares como las neuronas primarias, se recogieron un tiempo después del tratamiento con el oligonucleótido señuelo (por ejemplo, 24 o 48 horas después del tratamiento). La eficacia de la transfección se midió siguiendo la captación de un oligonucleótido señuelo marcado, posiblemente con un colorante tal como fluoresceína. La eficacia se proporciona en forma de porcentaje de células totales que contienen el oligonucleótido señuelo marcado.

Las células cultivadas se recogieron después del tratamiento con oligonucleótido señuelo y se extrajo su ARN. El ARN se transformó en ADNc mediante transcripción inversa. La cantidad de ADNc de cada gen seleccionado, que refleja la cantidad de ARNm endógeno, se midió mediante PCR. La misma cantidad de producto de reacción de la PCR se cargó en un gel de agarosa saturado con bromuro de etidio o cualquier otro agente adecuado para la detección del ADN. La detección del ADN se lleva a cabo bajo una lámpara UV o cualquier otro dispositivo adecuado, y las imágenes de los genes se analizaron mediante un programa informático de cuantificación. La cantidad de ADN producido en cada reacción de la PCR se normalizó con respecto a la cantidad de ADN producido en las reacciones de la PCR de control de los genes constitutivos (por ejemplo, *AGTB*, *GAPDH*) que reflejan la cantidad total de ARN presente inicialmente en las células. La comparación de la relación entre los valores de la señal frente al control para cada gen, con y sin tratamiento(s) con oligonucleótido señuelo proporcionará una medición relativa del impacto de cada oligonucleótido señuelo sobre el nivel de expresión de los genes.

Los experimentos de control con oligonucleótidos bicatenarios incorrectamente emparejados (por ejemplo, la SEC ID N^o: 43 hibridada con la SEC ID N^o: 46, denominada a partir de ahora en el presente documento como la SEC ID N^o: 43/46), mezclados, y/o mutados, se lleva a cabo en paralelo para garantizar que los efectos medidos son específicos de cada oligonucleótido señuelo. Se puede medir la viabilidad celular después del tratamiento con oligonucleótido señuelo.

Se puede utilizar la misma solución con los fármacos contra el dolor actuales, tales como los fármacos antiinflamatorios no esteroideos o coxibs para compararlos con los oligonucleótidos señuelo.

5 En determinadas realizaciones, los oligonucleótidos señuelo producen un efecto sobre el modelo o modelos de expresión, que incluye, pero sin limitación, una inhibición y/o una inducción de uno o más gen(es) que pueden estar implicados en la señalización nociceptiva y/o la percepción del dolor en un paciente. En determinadas realizaciones, el gen o genes inhibidos pueden codificar factores pro-dolor, como receptores de los mediadores proinflamatorios, y los genes activados pueden codificar factores anti-dolor, como receptores opioides.

10 **Hibridación de la cadena**

Para oligonucleótidos señuelo que consisten en un par de cadenas complementarias, las cadenas complementarias se hibridan, a concentración equimolar, en un tampón salino, por ejemplo, Tris-EDTA (TE). El procedimiento convencional incluye mantener la solución de ambas cadenas a una temperatura de desnaturalización elevada (por ejemplo, 100 °C) durante un periodo de tiempo que puede variar dependiendo de las cadenas complementarias, seguido por una disminución lenta de la temperatura (por ejemplo, 0,3-1 °C /min) hasta que la solución alcanza una temperatura de hibridación baja (por ejemplo, 20 °C). La hibridación correcta de las cadenas complementarias se puede verificar mediante cualquier técnica convencional adecuada, incluyendo pero sin restricción a analizar muestras de oligonucleótidos hibridados al lado de los no hibridados en un gel de poliacrilamida no desnaturalizante. Para los oligonucleótidos señuelo que sean autohibridables, se sigue sustancialmente el mismo protocolo.

Cultivo celular

25 Células DRG y/o de la espina dorsal se pueden recoger de un animal (por ejemplo, un mamífero, tal como una rata o un ratón) y las neuronas se disocian en fresco, usando colagenasa (por ejemplo, colagenasa de tipo II) a 37 °C. Las células aisladas de esta forma se pueden sembrar en placas Petri adecuadas (por ejemplo, revestidas con colágeno). Las neuronas se mantuvieron en un medio de cultivo celular adecuado (por ejemplo, DMEM). Las líneas celulares se descongelaron y se mantuvieron en medio adecuado y placas Petri de acuerdo con las recomendaciones del proveedor. Las células se incubaron normalmente a 37 °C, CO₂ al 5 %. Las líneas celulares se cultivaron de acuerdo con las recomendaciones del proveedor.

La invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos, que no deberán tomarse como limitantes.

Ejemplos

Ejemplo 1

Los oligonucleótidos señuelo tal como se describe en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, las secuencias presentadas en la Tabla 1. En general, el oligonucleótido señuelo se genera mediante hibridando la secuencia proporcionada en la tabla con una secuencia complementaria. Para generar un oligonucleótido bicatenario emparejado de forma incorrecta, la secuencia proporcionada en la tabla se puede hibridar con una secuencia que solamente sea parcialmente complementaria. Por ejemplo, la SEC ID N°: 43 se puede hibridar con la SEC ID N°: 46 para producir una secuencia emparejada incorrectamente, SEC ID N°: 43/46, descrita en los siguientes Ejemplos.

Tabla 1

Secuencias de oligonucleótidos (5'-3')	SEC ID N°:
GGCTTATGCAAATTCGAATGCAAATTTGTTCG	SEC ID N°: 1
CTAAGCCCACGTGACCATTGGCCAGGTGACCAGATC	SEC ID N°: 2
GTTATGCGTGGGCGATAATGCGGGGCGTTATAG	SEC ID N°: 3
GCCTCCCTGAGCTCATTGACGTATCTCGG	SEC ID N°: 4
CGAATATGACTGAGAATGACTCAGATTTGC	SEC ID N°: 5
GGTTCTATGATTTTGAATCGGATTGTGCAAAGAAGC	SEC ID N°: 6
GCTTCAGGATGTCCATATTAGGAGATCTTGTTCG	SEC ID N°: 7
GGCCACAGGATGTAGGATGTCCATATTAGGATGC	SEC ID N°: 8
GTTCTCTAAAAATAAAAGGCTAAAAATAAAAGTGC	SEC ID N°: 9
ATTAGGGGCGGGTCCGGGGCGGGGTATTA	SEC ID N°: 10
GTTATGGCGGGGCGGGGCGGGGCCGGGCGGTTTAC	SEC ID N°: 11

ES 2 542 511 T3

GGCAATGTGGTTTTAGTGTGGTTTTACGG	SEC ID Nº: 12
GCCGTTTGGGGTCATAGAACCACAGGAACCACACGG	SEC ID Nº: 13
CATTGCCCGGAAATGGACCGGATGTAATTTCC	SEC ID Nº: 14
GTTCTTGGAAAATAAATGGAAAATAGTGGAAAATAAG TCG	SEC ID Nº: 15
CGTTCCTTCCACTTCTGCGACCACTTCTGCCGGG	SEC ID Nº: 16
CTGCACCTATAAATGGCCTATAAATGGGGATGC	SEC ID Nº: 17
GCTTATTTGCGGGAAGGTTTCCCGGAAGTGGCG	SEC ID Nº: 18
GCTGTGCCTTATCTCTTTGGGATAACTGGCG	SEC ID Nº: 19
GCTTAATGAATAAGAGGAAAAATGCATGCTGG	SEC ID Nº: 20
GTTCTGAGATTGCACGATGAGATTTACAGTCG	SEC ID Nº: 21
GTCCCGCATAAATAATGGCATCCTTAATCGCG	SEC ID Nº: 22
GTGCAGGCAAGAGTAGAGACAGGCAAGAGTAGATGC	SEC ID Nº: 23
CCGCCAATAATTAATTATTAAGGCC	SEC ID Nº: 24
GCTTCGTTCCATTTCCGGTCTCGGTTTCCCCATTC	SEC ID Nº: 25
GCTGCTGTGGAATATCGACCTGTGGAATATCGTG	SEC ID Nº: 26
GCCGTATAAATGTGCTATAAAAGTTTTAAGACCGTGC	SEC ID Nº: 27
GCCGTATAAATGTGCTATAAAAGCCGTGC	SEC ID Nº: 28
ATGCTGCGCTTTTCTCCAATCTGCGG	SEC ID Nº: 29
CGTTCTCCGATTGGTCACGGACTCTCCGATTGGTCACGG C	SEC ID Nº: 30
GCGCACCCAGCCTGGCTCACCCACGCG	SEC ID Nº: 31
GATCCTTTGCCTCCTTCGATCCTTTGCCTCCTCAAG	SEC ID Nº: 32
GGTGTGGGAGAGCTTTGGGAGGATACG	SEC ID Nº: 33
GCTAATCACTCAGCATTTCGGTGAGGGAAGTAAAAG	SEC ID Nº: 34
CCTTTCAGCACCCACGGACAGCGCCAGCTTCAGCACCCACG GACAGCGCCTCG	SEC ID Nº: 35
GGATCGAACATGGAGTCAGTGAGAAATCAGGATCGG	SEC ID Nº: 36
GGATCGAAGCCGGAGTCAAGGAGGCCCTGATCGG	SEC ID Nº: 37
CCGAAAGGACAAAGGTCAAGTCGAAAGGACAAAGGTCA G	SEC ID Nº: 38
CGGGAGAAAATTCGGGAACGTTCAAGAATTGTCGG	SEC ID Nº: 39
GTTATGCGTGGGCGTAGATGCGGGGGCGTTATAG	SEC ID Nº: 40
GATGCGTGGGCGTAGG	SEC ID Nº: 41
GTATGCGTGGGCGGTGGGCGTAG	SEC ID Nº: 42
GTTATGCGTTTGTAGATGCTTTGTTATAG	SEC ID Nº: 43
GTTATGCGTGGGCGATATAG	SEC ID Nº: 44
GATGCGTGGGCGTTGACGTGGAAAATGC	SEC ID Nº: 45
CTATTTCGAAACGATCTACATTGGCATAAC	SEC ID Nº: 46
CGTTCCTTCCACTTCTGCGACCGG	SEC ID Nº: 47

GGGTGAAGGCAAGAGTAGAGCGGCGG	SEC ID N°: 48
CGTTCTCCGATTGGTCACGCG	SEC ID N°: 49
GTA CTCCCTTTGCCTCCTTCAACCGG	SEC ID N°: 50
CCTTATTCAGCACCCACGGACAGCGCCATTG	SEC ID N°: 51
GCGAAAGGACAAAGGTCAGGCGG	SEC ID N°: 52
GGCTTGCTGTGGAATATCGATGGTG	SEC ID N°: 53

Ejemplo 2: Afinidad y especificidad de las secuencias de oligonucleótido señuelo EGR1

5 La SEC ID N°: 3, que está diseñada para unirse al factor de transcripción EGR1, tiene una estructura que es típica de la clase de oligonucleótidos señuelo de la invención. La estructura de la SEC ID N°: 3 incluye, en orden de 5' a 3', una secuencia flanqueante en 5', un primer sitio de unión del factor de transcripción, una secuencia ligadora, un segundo sitio de unión del factor de transcripción, y una secuencia flanqueante en 3'. La SEC ID N°: 40, que tiene un 94 % de identidad con la SEC ID N°: 3 y la misma estructura básica, se ha estudiado *in silico* para predecir que su unión con EGR1 es mejor que la de SEC ID N°: 3. El análisis farmacológico de la SEC ID N°: 40 se llevó a cabo usando un kit ELISA de factor de transcripción específico para detectar la unión a EGR1. La sensibilidad de la tecnología ELISA de factores de transcripción es diez veces más sensible que los experimentos EMSA clásicos, permitiendo estudios farmacológicos detallados de los factores de transcripción señuelo.

15 La hibridación adecuada de las cadenas directa e inversa de la SEC ID N°: 40 se confirmó en un gel de agarosa al 2,5 %, tal como se muestra en la Fig. 1A. Los extractos de unión se realizaron con la forma humana de EGR1 (hEGR1) presente en extractos nucleares de células K-562 estimuladas con TPA. Véase, por ejemplo, Fig. 18.

20 El ELISA cuantitativo de competición usando la SEC ID N°: 40 y la SEC ID N°: 41 mostró que la SEC ID N°: 40 muestra una intensa actividad de unión a hEGR1, tal como se muestra en la Fig. 2A. En el contexto experimental de los inventores, un valor de la concentración de semiinhibición (CI₅₀) representa la concentración de competidor que proporciona un 50 % de inhibición de la unión de la sonda medida en ausencia del competidor y, por lo tanto, es una medida de las afinidades relativas de las secuencias entre sí. Los resultados indican que la SEC ID N°: 40, que incluye dos sitios de unión del factor de transcripción EGR1, soporta una afinidad relativa con hEGR1 similar a la SEC ID N°: 41 de consenso, que incluye un único sitio de unión del factor de transcripción EGR1, con valores de CI₅₀ de 215 nM y 250 nM, respectivamente.

30 Los inventores han descubierto que la SEC ID N°: 42, que es homóloga en un 70 % de la SEC ID N°: 3 pero incluye una fusión específica de los dos sitios de unión del factor de transcripción EGR1 presentes en la SEC ID N°: 3, tiene una afinidad por EGR1 dos veces mayor que la única secuencia consenso, SEC ID N°: 41, con un valor de CI₅₀ de 99 nM. Véase la Fig. 2A.

35 Los estudios con experimentos de estructura del cristal han mostrado que una única proteína EGR1 puede unir su secuencia de unión consenso a través de tres dominios de tipo 'dedo de cinc'. Se sabe que las interacciones proteína-proteína pueden alterar directamente las actividades de unión al ADN, tal como se demuestra por los factores AP1 c-jun y c-fos, donde el dímero c-jun:c-fos se une a los elementos sensibles a AP1 de cinco a treinta veces mejor que los dímeros c-jun:c-jun. Sin desear quedar vinculados, los inventores creen que la fusión de los dos sitios de unión del factor de transcripción EGR1 presentes en la SEC ID N°: 42 induce interacciones proteína-proteína entre los dos factores EGR1 y de esta forma aumentan mutuamente su afinidad de enlace con el ADN. En cualquier caso, la afinidad muy elevada de la SEC ID N°: 42 por EGR1, en comparación con las secuencias de unión conocidas, convierte la SEC ID N°: 42 en especialmente atractiva como inhibidor farmacéutico de hEGR1.

45 La ausencia de efecto de unión de oligonucleótidos no específicos en los experimentos ELISA de los inventores se demostró por la falta de unión de EGR1 a la secuencia emparejada incorrectamente, SEC ID N°: 43/46, como se muestra en la Fig. 1C. Además, los factores de transcripción SP1 y WT1, que están estructuralmente relacionados con EGR1 y pueden unirse a las secuencias de ADN ricas en GC de forma similar a la secuencia de unión EGR1 consenso, se une muy poco a los oligonucleótidos señuelo EGR1. Los experimentos ELISA que detectan la unión a hSP1 demostraron que la SEC ID N°: 40 se une muy poco a SP1 en comparación con el oligonucleótido señuelo específico de SP1, SEC ID N°: 11, con un valor de DO un 80 % inferior. Véase la Fig. 28 (panel superior). Además, los experimentos de competición demostraron que la SEC ID N°: 42 no se une eficazmente a hSP1, incluso a concentraciones muy en exceso, como se muestra en la Fig. 28, paneles superior e inferior. Una falta de afinidad similar se observó para la unión del oligonucleótido EGR1 a hWT1. Véase la Fig. 28, paneles superior e inferior.

55 En su conjunto, los experimentos farmacológicos revelaron que la SEC ID N°: 42 es un potente compuesto inhibidor de hEGR1 ya que (i) tiene la mayor afinidad relativa por hEGR1 en comparación tanto con el señuelo simple del sitio de unión consenso (SEC ID N°: 41) como con el señuelo doble del sitio de unión consenso (SEC ID N°: 40) y, (ii) es fuertemente específico.

Ejemplo 3: Inhibición de la actividad transcripcional de hEGR1 en células

La capacidad de la SEC ID N°: 40 y la SEC ID N°: 42 para inhibir la actividad transcripcional de hEGR1 en células humanas se midió a través de su efecto sobre la expresión del gen *CDK5R1*. *CDK5R1* es un activador de la quinasa CDK5. Ambas están reguladas en exceso en las neuronas del dolor después de la inflamación periférica y regulan la señalización nociceptiva, especialmente mediante la fosforilación del receptor de capsaicina, TRPV1. hEGR1 se une directamente al promotor *CDK5R1* en células HL60 humanas y controla su regulación en exceso tras la diferenciación celular mediante la 1,25-dihidroxitamina D3. El segmento del promotor *CDK5R1* natural utilizado como señuelo en células HL60 ya era conocido por inhibir la expresión de *CDK5R1*. Los inventores evaluaron la eficacia de sus secuencias señuelo para inhibir la actividad de hEGR1 midiendo el nivel de inhibición de *CDK5R1* que se confiere tras la diferenciación de las células HL60. El nivel de expresión del ARNm de *CDK5R1* se midió mediante RT-PCR sc (véase, por ejemplo, la Fig. 3A) y las concentraciones de semi-inhibición Cl_{50} se refiere a la concentración de señuelo necesaria para producir un 50 % de inhibición del máximo nivel de expresión del ARNm de *CDK5R1* medido tras la diferenciación con 1,25-dihidroxitamina D3.

Los inventores confirmaron la regulación en exceso del nivel de expresión del ARNm de *CDK5R1* tras la diferenciación con 1,25-dihidroxitamina D3, así como la presencia de hEGR1 en las células HL60, tal como se muestra en la Fig. 3B. El elevado rendimiento de transfección (70 %) de las secuencias señuelo de los inventores en las células HL60 se ilustra en la Fig. 3C. La Figura 3D muestra que los inventores no midieron ninguna diferencia significativa en el número de células muertas entre el tratamiento con 1,25-dihidroxitamina D3 solo y el tratamiento combinado con las secuencias señuelo a concentraciones de hasta 1 μ M, lo que demuestra la falta de toxicidad del señuelo EGR1 en las células HL60.

En la Fig. 4A se muestran los experimentos dosis-respuesta desde 250 nM a 2 μ M realizados con las secuencias señuelo hEGR1 de los inventores. La SEC ID N°: 40 y SEC ID N°: 41 tienen un valor similar de la Cl_{50} , con valores de 544 nM y 529 nM, respectivamente. Esto es coherente con el hecho de que ambas secuencias muestran aproximadamente la misma afinidad de unión por hEGR1. La SEC ID N°: 42 es más de tres veces más eficaz para inhibir la expresión del ARNm de *CDK5R1* que el resto de señuelos, con un valor de $Cl_{50} = 150$ nM, lo que refleja su elevada afinidad por hEGR1. Las fotografías típicas de la detección de la expresión del ARNm de *CDK5R1* sobre geles de agarosa ilustran el valor diferencial de la Cl_{50} de la SEC ID N°: 40 y la SEC ID N°: 42 se muestran en la Fig. 4B. Dichos datos revelan una relación directa entre las afinidades relativas de las secuencias señuelo de hEGR1 y su eficacia en un contexto celular y confirman adicionalmente el potencial terapéutico de la SEC ID N°: 42 como inhibidor de hEGR1 y para tratar el dolor.

La especificidad de la actividad de la SEC ID N°: 42 se verificó usando dos métodos. En primer lugar, los inventores comprobaron la ausencia de inhibición de la expresión de *CDK5R1* derivada de la secuencia SEC ID N°: 43/46 emparejada incorrectamente, que indica la falta de efectos no específicos de la exposición del nucleótido. Véase la Fig. 3E, panel izquierdo. En segundo lugar, los inventores confirmaron la especificidad de la actividad de la SEC ID N°: 42 mostrando su falta de efecto sobre la regulación de *BCL2*, un gen antiapoptótico que carece de elemento de respuesta a hEGR1 dentro de su promotor y no se sabe que esté regulado por hEGR1 en las células HL60. Consistente con observaciones anteriores, los inventores midieron una regulación en defecto de la expresión del ARNm de *BCL2* tras la diferenciación de las células HL60, y esta regulación en defecto no se vio alterada por el tratamiento con el oligonucleótido señuelo de la SEC ID N°: 42. Véase la Fig. 3E, panel derecho.

Ejemplo 4: Inhibición de la expresión de los genes del dolor

PC 12 son células de feocromocitoma ampliamente utilizadas como modelo para investigar las rutas de señalización del dolor porque expresan y regulan numerosos genes del dolor de una forma similar a las neuronas del dolor endógenas en respuesta a mediadores proinflamatorios tales como NGF o los compuestos que elevan la concentración de AMPc. Los inventores midieron los efectos del tratamiento con el señuelo SEC ID N°: 42 sobre el perfil de expresión de los genes del dolor. Los inventores seleccionaron 11 genes del dolor basándose en (i) sus papeles fundamentales en variados síndromes del dolor, (ii) sus diferentes posiciones a lo largo de las rutas de señalización del dolor y (iii) el fuerte paralelismo entre la regulación de su expresión entre las neuronas del dolor endógenas y las células PC 12. Pertenecen a cuatro clases de genes: canales de iones (*Scn9a*, *Cacnalb*), receptores de membrana (*Grm5*, *Bdkrb2*, *P2rx3*, *Htr3a*), enzimas de señalización y síntesis de neurotransmisores y proteínas relacionadas (*Cdk5r1*, *Gch1*, *Pnmt*, *Nos1*) y el neurotransmisor (*Bdnf*).

Los inventores obtuvieron un rendimiento de transfección similar en células PC 12 (80 %) en comparación con células HL60, tal como se muestra en la Fig. 5A. La Fig. 5B muestra el nivel de expresión inicial de los genes del dolor seleccionados normalizados con respecto al nivel de expresión de *Gapdh*, con y sin el tratamiento con el señuelo de la SEC ID N°: 42. Los resultados indican que la expresión inicial de *Bdkrb2*, *Htr3a* y *Scn9a* está fuertemente inhibida por el tratamiento con la SEC ID N°: 42. De manera interesante, los tres genes codifican proteínas de membrana -dos receptores y un canal de iones-. La ausencia de impacto sobre el nivel de expresión del resto de genes resalta la especificidad del tratamiento con el señuelo EGR1 en las células PC 12.

En experimentos posteriores, los inventores trataron las células PC 12 con dos estímulos similares al dolor conocidos por movilizar EGR1 -NGF y forskolina. NGF induce la expresión de EGR1 y la forskolina actúa como factor permisivo de la actividad de EGR1 en las células PC 12. Veinticuatro horas después del tratamiento con NGF/forskolina en las células PC 12, los inventores observaron una regulación en exceso significativa en 7 de los 11 genes examinados, incluyendo *Bdnf*, *Grm5*, *Scn9a*, *Nos1*, *Gch1*, *Cdk5r1* y *Pnmt*. Los resultados de los inventores concuerdan con algunos estudios adicionales que muestran la regulación en exceso de dichos genes del dolor en células PC 12 tras su exposición a NGF. El tratamiento con la SEC ID N°: 42 evitó completamente la regulación en exceso endógena de cinco de los genes, incluyendo *Scn9a*, *Nos1*, *Gch1*, *Cdk5r1* y *Pnmt*. De manera interesante, todos estos genes salvo *Scn9a* codifican proteínas relacionadas con enzimas. En la Fig. 5D. se muestran fotografías típicas de la detección del ADNc de los genes del dolor en geles de agarosa que ilustran los dos efectos complementarios del tratamiento con la SEC ID N°: 42, inhibición de la expresión inicial y bloqueo de la regulación en exceso. Los inventores verificaron la falta de efectos no específicos de la exposición a los oligonucleótidos en las células PC12 mostrando la ausencia de inhibición derivada de la secuencia emparejada incorrectamente SEC ID N°: 43/46 sobre dos genes del dolor, como se muestra en la Fig. 5E.

La SEC ID N°: 42 inhibe el nivel de expresión de siete de los once genes del dolor en dos niveles diferentes, transcripción inicial y regulación en exceso inducida por dolor. Es posible que ambos efectos funcionen sobre diferentes tipos de genes, como en nuestros experimentos a pequeña escala, los niveles de transcripción inicial se inhibieron esencialmente solamente entre las proteínas de membrana mientras que, en condiciones análogas al dolor, la regulación en exceso normal de los genes asociados al dolor quedó inhibida de forma esencial solamente entre genes que codificaban enzimas. La elevada proporción de genes regulados y sus calidades complementarias reflejan la importancia de EGR1 en el dolor y su concordancia con los estudios realizados con animales inactivados genéticamente y con secuencias de sentido contrario, que demuestran que en ausencia de EGR1, no se mantienen los síndromes principales del dolor. Desde una perspectiva terapéutica, el interés de inhibir la actividad de EGR1 usando la SEC ID N°: 42 es la capacidad de modular en paralelo la expresión de un número elevado de genes del dolor que están activos en múltiples etapas de las rutas de señalización del dolor. Por ejemplo, un único tratamiento con la SEC ID N°: 42 sería suficiente para inhibir en paralelo un receptor como el BDRKD2 que percibe señales de dolor, un canal de iones como SCN9A que transmite señales de dolor en el interior de las neuronas, y una enzima de síntesis del neurotransmisor como GCH1 que participa de su transmisión sináptica entre neuronas, mientras que normalmente sería necesario una solución polifarmacológica compleja para alterar simultáneamente dichas dianas diferentes. En su conjunto, los datos experimentales que muestran el fuerte efecto inhibitorio de la SEC ID N°: 42 sobre la expresión génica del dolor dependiente de EGR1 revelan su potencial terapéutico para el tratamiento del dolor.

Ejemplo 5: Estudios complementarios con señuelos

Los inventores analizaron otras secuencias de oligonucleótidos señuelo adicionales que se dirigen a factores de transcripción que tienen diferentes papeles, incluyendo (i) CREB/ATF y NFAT, que son genes tempranos inmediatos que son fundamentales en la plasticidad de la expresión génica del dolor y complementan el papel de EGR1, y (ii) los factores AML1 y SP1, que son fundamentales en el mantenimiento de la expresión inicial y en la expresión específica del tejido de numerosos genes del dolor.

La Fig. 6A muestra experimentos ELISA para la SEC ID N°: 4, que se dirige a CREB/ATF, SEC ID N°: 11, que se dirige a SP1, SEC ID N°: 12, que se dirige a RUNX1, y la SEC ID N°: 15, que se dirige a NFAT. Los gráficos muestran los valores de DO de unión obtenidos para cada secuencia tanto con la versión biotinilada usada como sonda solamente o en presencia del competidor respectivo. Todas las secuencias se unieron a sus factores diana, tal como se muestra por los valores de la DO de unión superiores al fondo. Las diferencias entre los valores de DO de unión entre una y otra secuencia reflejan, probablemente, además de las calidades individuales de los anticuerpos utilizados para la detección mediante ELISA, diferencias en la cantidad de cada factor de transcripción en los extractos nucleares, y en sus niveles de activación relativos. La inhibición de la unión observada en presencia de los competidos, para cada secuencia, indica su especificidad por sus dianas respectivas.

El potencial terapéutico de tres de las secuencias se evaluó en células PC 12, tal como se ha descrito para la SEC ID N°: 42. La presencia de los factores CREB/ATF, NFAT y RUNX se había descrito anteriormente en las células PC12. Los niveles de expresión de los genes del dolor antes y después del tratamiento con los señuelos de SEC ID N°: 4, SEC ID N°: 12, y SEC ID N°: 15 se muestran en la Tabla 2A. La Fig. 6B ilustra el efecto del tratamiento con el oligonucleótido señuelo medido en condiciones análogas al dolor. Cada secuencia inhibió la expresión de múltiples genes en condiciones tanto iniciales como análogas al dolor. Véanse las Tablas 2A y 2B, Fig. 6B. Por ejemplo, la SEC ID N°: 4, que tiene como diana los factores de transcripción CREB/ATF, inhibieron el nivel de expresión inicial de *Bdkrb2*, *Grm5*, *Htr3a*, *Pnmt* y *Nos1* y evita la regulación en exceso de *Scn9a*, *Cdk5r1*, *Pnmt* y *Nos1*. Los inventores observaron cierto solapamiento en los perfiles de inhibición de las secuencias señuelo en la regulación de la expresión de los genes del dolor. Dicha redundancia no es sorprendente teniendo en cuenta que la expresión génica se controla por las estructuras principales de los factores de transcripción en lugar de por uno solo, y todos los factores de transcripción investigados están implicados en la señalización del dolor. *In vivo*, la implicación respectiva de cada factor de transcripción en la regulación de la expresión génica puede depender del tipo de neurona del dolor en donde se expresa y de su actividad global resultante de la integración de rutas de señalización

del dolor complejas. Por tanto, la relevancia terapéutica de un señuelo concreto puede depender del síndrome del dolor, su intensidad y su estadio.

5 Algunos genes del dolor importantes como *Scn9a*, que es fundamental en la génesis del potencial de acción en las neuronas del dolor (por ejemplo, mutaciones sin sentido en *Scn9a* generan insensibilidad al dolor), son muy sensibles a la regulación de la transcripción. La regulación en exceso de *Scn9a* después del tratamiento con NGF y forskolina parecen implicar una red transcripcional que incluye los tres genes tempranos inmediatos *Egr1*, *Creb/Atf* y *Nfat*. Si la actividad de uno solo de estos factores se inhibe mediante una de las secuencias señuelo de los inventores, se pierde la regulación. Esto representa una ventaja terapéutica potencial importante del enfoque de
10 señuelos, ya que la expresión de un gen dado puede quedar inhibida sin necesidad de tener como diana todos los factores de transcripción implicados en su regulación.

En su conjunto, estos experimentos demuestran que las secuencias señuelo de los inventores tienen el potencial de inhibir en paralelo un gran número de genes del dolor, una propiedad única para la terapia del dolor.
15

Ejemplo 6: Oligonucleótidos señuelo compuestos

Teniendo en cuenta que se aplica determinado nivel de redundancia entre las actividades de los factores de transcripción, los inventores desarrollaron una secuencia señuelo compuesta, SEC ID N°: 45, para la inhibición en
20 paralelo de EGR1, CREB/ATF y NFAT. El interés de dicha secuencia es la inhibición simultánea de los tres principales genes tempranos inmediatos implicados en la plasticidad neuronal y que integran rutas de señalización complementarias fundamentales para la sensación de dolor. Las quinasas de señalización como las rutas MAPK/ERK, que se activan mediante numerosos receptores metabotrópicos del dolor (por ejemplo, los receptores de NGF NTRK1/NGFR), movilizan EGR1, mientras que las rutas de señalización del calcio movilizadas mediante los
25 canales del calcio -y catiónicos- activan CREB y NFAT. La secuencia de la SEC ID N°: 45 incluye, en orden, de 5' a 3', sitios de unión del factor de transcripción para EGR1, CREB/ATF y NFAT, seleccionado cada uno de ellos de los elementos de respuesta individual de la SEC ID N°: 3 (EGR1), SEC ID N°: 4 (CREB/ATF), y la SEC ID N°: 15 (NFAT).

30 Las propiedades de unión de la SEC ID N°: 45 para cada factor se muestran en la figura 7A,B. Los experimentos de competición ELISA en paralelo con la SEC ID N°: 41 y la SEC ID N°: 45 muestran que la afinidad de enlace relativa de esta secuencia compuesta para EGR1 es tan alta como el oligonucleótido señuelo SEC ID N°: 41. Además, la inhibición de la actividad de hEGR1 en células HL60 inducida por el tratamiento con la SEC ID N°: 45 concuerda con la inhibición inducida por la SEC ID N°: 41 (Fig. 7C), teniendo ambos curvas dosis-respuestas solapantes. Estos
35 resultados son consistentes con las observaciones anteriores de los inventores de que la eficacia celular estaba directamente vinculada con la afinidad relativa medida en los experimentos ELISA. Finalmente, otros experimentos de competición ELISA muestran que, además de unirse a hEGR1, la SEC ID N°: 45 también se une específicamente a los factores hCREB/hATF y hNFAT (Fig. 7B).

40 Los inventores investigaron el impacto de la SEC ID N°: 45 sobre la expresión de los genes del dolor en células PC 12 (tabla 2). El uso de una secuencia compuesta proporciona dos ventajas: (i) un efecto potencialmente aditivo sobre el número y tipo de genes inhibidos; y (ii) potencialmente mayor inhibición de genes concretos que solamente quedan parcialmente inhibidos por oligonucleótidos señuelo específicos de factores de transcripción únicos. El efecto aditivo se ilustró para la SEC ID N°: 45 mediante la inhibición diferencial entre el señuelo compuesto, NFAT, y
45 el señuelo EGR1. Por ejemplo, La SEC ID N°: 42 no inhibe la expresión inicial de *Grm5*, mientras que tanto la SEC ID N°: 15 (NFAT) como la SEC ID N°: 45 (señuelo compuesto) lo hacen. Análogamente, en dolencias de tipo dolor, la SEC ID N°: 15 (NFAT) no evita la regulación en exceso de *Scn9a* tras el tratamiento con NGF y forskolina, mientras que la SEC ID N°: 42 (EGR1) y la SEC ID N°: 45 (señuelo compuesto) lo hacen.

50 El efecto de intensidad aparece fuertemente en la regulación de la expresión de los genes *Bdrkb2* y *Scn9a*, como se muestra en la Fig. 7D. Cuando un gen queda inhibido por al menos dos factores de transcripción que son diana de la secuencia compuesta, la intensidad de la inhibición es más fuerte que la inhibición transmitida por las secuencias individuales. Por ejemplo, la expresión inicial de *Bdrkb2* queda individualmente inhibida mediante un factor de 5
55 mediante la SEC ID N°: 4 y la SEC ID N°: 15, mientras queda inhibida por un factor de 10 mediante el oligonucleótido señuelo compuesto, SEC ID N°: 45.

Tabla 2A - Expresión inicial de los genes del dolor

	BDNF		NOS1		BDKRB2		P2RX3		Gpm5		HTR3A		CACNA1b		SCN9Q		GCH1		CDKR1		PNMT	
	Media	SEM	Media	SEM	Media	SEM	Media	SEM	Media	SEM	Media	SEM	Media	SEM	Media	SEM	Media	SEM	Media	SEM	Media	SEM
control	0,7	0,29	0,13	0,02	1,16	0,09	0,94	0,32	0,15	0,05	0,6	0,1	1,08	0,21	0,33	0,06	0,76	0,10	0,68	0,11	0,51	0,10
+ ID N°: 4	0,54	0,14	0,06	0,01	0,28	0,02	0,72	0,39	0,04	0,01	0,01	0,00	1,02	0,15	0,17	0,15	1,07	0,30	0,98	0,12	0,05	0,01
+ ID N°: 12	0,92	0,05	0,04	0,003	0,38	0,07	0,66	0,18	0,15	0,11	0,06	0,04	0,84	0,19	0,04	0,01	0,98	0,22	0,29	0,02	0,06	0,02
+ ID N°: 15	0,63	0,04	0,12	0,05	0,22	0,03	0,59	0,20	0,03	0,01	0,02	0,01	0,30	0,13	0,11	0,002	1,03	0,05	0,98	0,40	0,08	0,01
+ ID N°: 42	0,89	0,26	0,08	0,03	0,51	0,24	0,80	0,27	0,20	0,19	0,04	0,01	1,03	0,29	0,11	0,01	1,04	0,08	0,86	0,23	0,41	0,17
+ ID N°: 45	0,626	0,08	0,021	0,005	0,05	0,002	1,038	0,21	0,048	0,01	0,06	0,02	0,826	0,06	0,045	0,02	1,025	0,14	0,578	0,06	0,07	0,02

Tabla 2B - Estimulo con NGF y forskolina

	BDNF		NOS1		BDKRB2		P2RX3		Gm5		HTR3A		CACNA1b		SCN9A		GCH1		CDKR1		PNMT	
	Media	SEM	Media	SEM	Media	SEM	Media	SEM	Media	SEM	Media	SEM	Media	SEM	Media	SEM	Media	SEM	Media	SEM	Media	SEM
+ NGF + FSK	1,52	0,33	0,38	0,06	1,22	0,17	1,00	0,23	1,07	0,18	0,83	0,09	0,91	0,14	0,87	0,11	1,81	0,35	1,25	0,26	1,34	0,18
+ ID Nº: 4	1,22	0,20	0,19	0,03	0,80	0,22	0,89	0,34	0,98	0,11	0,53	0,13	0,80	0,13	0,19	0,06	2,18	0,69	0,65	0,27	0,09	0,05
+ ID Nº: 12	0,79	0,06	0,35	0,15	0,67	0,25	0,92	0,51	1,13	0,23	0,46	0,04	1,49	0,40	0,38	0,16	1,59	0,25	0,84	0,18	0,26	0,09
+ ID Nº: 15	1,55	0,52	0,10	0,01	1,10	0,19	1,32	0,31	0,81	0,17	0,28	0,09	1,04	0,14	1,00	0,28	1,95	0,21	0,80	0,05	0,17	0,06
+ ID Nº: 42	1,33	0,03	0,11	0,06	1,49	0,13	0,79	0,42	0,83	0,34	0,37	0,18	1,36	0,46	0,28	0,09	0,99	0,12	0,66	0,20	0,58	0,18
+ ID Nº: 45			0,04	0,01	1,27	0,38	0,83	0,21	0,63	0,32	0,87	0,18	1,63	0,40	0,10	0,01	0,68	0,32			0,19	0,09

Los valores se proporcionan como media y SEM, y representan el nivel de la expresión en células PC 12 de cada gen, normalizado para el nivel de expresión de *Gapdh*. Las unidades son arbitrarias. Las casillas negras representan experimentos no realizados. n = 2-4.

5 **Ejemplo 7: Tratamiento del dolor in vivo**

La inflamación es una fuente de dolor principal. Es un rasgo común de numerosos síndromes del dolor, tal como el dolor artrítico y el dolor postquirúrgico. El modelo del adyuvante completo de Freund (CFA) es un modelo de dolor inflamatorio bien caracterizado que se utiliza frecuentemente para reproducir los rasgos del dolor inflamatorio humano. Por ejemplo, tras la inflamación de la extremidad trasera, los animales desarrollan una alodinia mecánica sólida y duradera (*es decir*, un dolor en respuesta a un estímulo mecánico normalmente no doloroso), un fenómeno que es una fuente importante de dolor y limitaciones en la ambulación, respiración y alimentación de los pacientes en un contexto postquirúrgico.

En los experimentos de los inventores y de acuerdo con la bibliografía, la alodinia mecánica era mensurable sobre la extremidad trasera inflamada el día 1 después del tratamiento con CFA y alcanza su máximo en un plazo de 4 días, como se muestra en la Fig. 8. El tratamiento con la SEC ID N°: 42 dio como resultado una tendencia antialodínica el día 1 después del tratamiento con CFA (Fig. 8A) y una reversión sólida de la alodinia en el día 4 después del tratamiento con CFA para cada fuerza de estímulo ensayada (Fig. 8B). Esto concuerda con que EGR1 está implicado en el mantenimiento de los eventos de plasticidad neuronal, como la sensibilización neuronal y la potenciación a largo plazo, en lugar de su inicio.

En su conjunto, estos resultados indican que el tratamiento con la SEC ID N°: 42 tiene un efecto antialodínico sólido, lo que demuestra su potencial terapéutico para tratar el dolor *in vivo*. En particular, el tratamiento con la SEC ID N°: 42 es relevante para prevenir el mantenimiento de síndromes del dolor duraderos, por ejemplo, dolor postquirúrgico crónico.

Ejemplo 8: Materiales y métodos

30 **Cultivo celular y reactivos biológicos**

Las líneas celulares HL60 (sangre periférica humana, leucemia promielocítica aguda) y PC 12 (glándula suprarrenal de rata, células feocromocitómicas) se adquirieron de la instalación de cultivos UCSF Cell (CA, EE.UU.). Las células HL-60 se hicieron crecer en medio RPMI 1640 + L-Glutamina (Invitrogen, CA, EE.UU.) suplementado con suero de feto de ternera al 10 % inactivado térmicamente y penicilina-estreptomicina al 1 % (Invitrogen, CA, EE.UU.). Las células se dividieron en placas de 6 pocillos (BD Biosciences, EE.UU.) a aproximadamente 200×10^4 células/pocillo 24 h antes del tratamiento con 1,25-dihidroxitamina D3 $1 \mu\text{M}$ con o sin transfección del señuelo como se ha descrito anteriormente. Las células PC 12 se hicieron crecer en medio DMEM que contenía 1.000 mg/l de D-glucosa, L-glutamina, tampón HEPES 25 mM, y 110 mg/l de piruvato de sodio (Invitrogen, CA, EE.UU.) suplementado con suero de feto de ternera al 10 % inactivado térmicamente, suero de caballo al 5 % inactivado térmicamente y penicilina-estreptomicina al 1 % (Invitrogen, CA, EE.UU.). Las células PC 12 se dividieron en placas CellBind de 6 pocillos (Coming, USA) 24 h antes del tratamiento con NGF 100 nM (Invitrogen, CA, EE.UU.) y forskolina $5 \mu\text{M}$ (Sigma-Aldrich, MO, EE.UU.) con o sin transfección del señuelo. Todas las células se hicieron crecer a 37°C con CO_2 al 5 %. El recuento de células muertas se realizó con la técnica de exclusión del azul tripán (Invitrogen, CA, EE.UU.) en una cámara de recuento Malassez.

Hibridación de las secuencias señuelo

Las cadenas directa e inversa de cada secuencia señuelo fueron sintetizadas por Integrated DNA Technology (IA, EE.UU.) y se resuspendieron 1 x tampón TE a pH 7,4 o pH 8. Cada par de cadenas se hibridó en presencia de NaCl 50 mM con una etapa de desnaturalización a 95°C de 7 min y un enfriamiento lento hasta 25°C de $0,5^\circ\text{C} / \text{min}$. El éxito de la hibridación se comprobó en un gel de agarosa al 2,5 % con bromuro de etidio observando las velocidades de migración más lentas de los dupletes, en comparación con los monocatenarios correspondientes.

55 **Transfección de las secuencias señuelo**

Las transfecciones de las secuencias señuelo se realizó usando Oligofectamina (Invitrogen, CA, EE.UU.) de acuerdo con el protocolo del fabricante. Para los experimentos con HL60, las transfecciones de las secuencias señuelo (250 nM, 500 nM, 1000 nM y 2000 nM) fueron seguidas inmediatamente por tratamiento con 1,25-dihidroxitamina D3 ($1 \mu\text{M}$). Las células se recogieron 48 h después y se prepararon para la extracción del ARN. Para las células PC 12, se aplicaron inmediatamente NGF (100 ng/ml) y forskolina ($5 \mu\text{M}$) tras las transfecciones de las secuencias señuelo (500 nM). Las células se recogieron 24 h después para la extracción del ARN.

Para ambas líneas celulares, el rendimiento de la transfección se midió usando la SEC ID N°: 40 acoplada a fluoresceína (Integrated DNA Technology, IA, EE.UU.) 24 h después de la transfección. El rendimiento de la transfección se calculó en función del recuento de células fluorescentes comparadas con las células no

fluorescentes observadas con un microscopio de fluorescencia.

Reacciones de transcripción inversa semicuantitativa y en cadena de la polimerasa (sqRT-PCR)

- 5 El ARN total se extrajo de las células usando el kit RNeasy Plus (Qiagen, EE.UU.) que garantiza la eliminación del ADN genómico durante la extracción del ARN. Cantidades equivalentes de ARN se sometieron a transcripción inversa para obtener ADNc para cada condición, usando tanto el kit de síntesis First-strand cDNA (GE healthcare, NJ, EE.UU.) o el sistema Superscript 1st strand (Invitrogen, CA, EE.UU.) y un dieciseisavo de cada RT se utilizó en la reacción de la PCR. La PCR se realizó con 20 µl totales usando la mezcla maestra de Promega (Promega, WI, EE.UU.) con los siguientes ciclos: 95 °C 1 min, 55 °C 1 min, 72 °C 1 min (25 ciclos para los genes constitutivos *ACTB* y *Gapdh*, 35 ciclos para el resto de genes para la detección de material en el intervalo de detección lineal y antes de la saturación de la señal). Todos los cebadores utilizados (véase la Tabla 3) se han descrito anteriormente.

Tabla 3

Cebador	Secuencia 5'-3'	SEC ID Nº:
h <i>ACTB</i> S	AAGAGAGGCATCCTCACCCCT	SEC ID Nº: 54
h <i>ACTB</i> AS	TACATGGCTGGGGTGTGAA	SEC ID Nº: 55
h <i>BCL2</i> S	GGAAGTGAACATTTCCGGTGAC	SEC ID Nº: 56
h <i>BCL2</i> AS	GCCTCTCCTCACGTTCCC	SEC ID Nº: 57
h <i>CDK5R1</i> S	GCCGTACAGAACAGCAAGAA	SEC ID Nº: 58
h <i>CDK5R1</i> AS	GTCGGCATTATCTGCAGCA	SEC ID Nº: 59
r <i>Bdkrb2</i> S	GAACATCTTTGTCCTCAGC	SEC ID Nº: 60
r <i>Bdkrb2</i> AS	CCGTCTGGACCTCCTTGAAC	SEC ID Nº: 61
r <i>Bdnf</i> S	GGCTTTGATGAGACCGGGTTCCT	SEC ID Nº: 62
r <i>Bdnf</i> AS	GTAGGCCAAGTTGCCTTGCCGT	SEC ID Nº: 63
r <i>Cacnalb</i> S	ATGCTGTTCTTCATCTACGC	SEC ID Nº: 64
r <i>Cacnalb</i> AS	TTGTCCATGATCACAGCAAC	SEC ID Nº: 65
r <i>Egr1</i> S	AGATGATGCTGCTGAGCAAC	SEC ID Nº: 66
r <i>Egr1</i> AS	AGTAAATGGGACTGCTGTCCG	SEC ID Nº: 67
r <i>Gapdh</i> S	CCGCTGATGCCCCATGTTTGTGAT	SEC ID Nº: 68
r <i>Gapdh</i> AS	GGCATGTCAGATCCACAACGGATAC	SEC ID Nº: 69
r <i>Gch1</i> S	CCACGCCATGCAGTTCTTCACCA	SEC ID Nº: 70
r <i>Gch1</i> AS	AGGCTGCAAGGCTTCTGTGATGGC	SEC ID Nº: 71
r <i>Grm5</i> S	GTGGCGGAGGCAGAGGAGAGC	SEC ID Nº: 72
r <i>Grm5</i> AS	GTGGCCGCGGTGGACAACAT	SEC ID Nº: 73
r <i>Htr3a</i> S	AATCAGGGCGAGTGGGAGC	SEC ID Nº: 74
r <i>Htr3a</i> AS	GAGGACAGCTCTTGCAAGAGGC	SEC ID Nº: 75
r <i>Nos1</i> S	GAATACCAGCCTGATCCATGGAAC	SEC ID Nº: 76
r <i>Nos1</i> AS	TCCTCCAGGAGGGTGTCCACCGCA	SEC ID Nº: 77
r <i>P2rx3</i> S	TGGCGTTCTGGGTATTAAGATCGG	SEC ID Nº: 78
r <i>P2rx3</i> AS	CAGTGGCCTGGTCACTGGCGA	SEC ID Nº: 79
r <i>Cdk5rl</i> S	GCTCTGCAGGGATGTTATCTCC	SEC ID Nº: 80
r <i>Cdk5rl</i> AS	CTTCTTGTCTCCTGACCACTC	SEC ID Nº: 81
r <i>Pnmt</i> S	CAGACTTCTTGGAGGTCAACCTG	SEC ID Nº: 82
r <i>Pnmt</i> AS	TTATTAGGTGCCACTTCGGGTG	SEC ID Nº: 83

r <i>Scn9a</i> S	TTCATGACCTTGAGCAACCC	SEC ID N°: 84
r <i>Scn9a</i> AS	TCTCTTCGAGTTCCTTCCTG	SEC ID N°: 85
S= sentido directo, AS = sentido contrario, h = ser humano, r = rata.		

12,5 µl de cada reacción de la PCR se detectó en gel de agarosa al 1 % (Invitrogen, CA, EE.UU.) con bromuro de etidio (Fisher Scientific, PA, EE.UU.). Las imágenes de las bandas del gel se capturaron con un sistema de obtención de imágenes de gel FluorChem SP (Alpha Innotech, CA, EE.UU.) y se analizaron usando el programa informático Image J (NIH, MD, EE.UU.). Los niveles de expresión se normalizaron con respecto a los niveles de *ACTB* para los experimentos con HL60 y con respecto a los niveles de *Gapdh* para los experimentos con PC 12. La significación estadística se midió con el test de la t de Student bilateral. Las curvas dosis-respuesta se ajustaron a la ecuación de descomposición exponencial.

10 Experimentos ELISA con factor de transcripción

La afinidad y la especificidad de las secuencias señuelo por sus factores de transcripción diana se midió con los kits colorimétrico de ELISA (inmunoensayo enzimático) para factor de transcripción (Panomics, CA, EE.UU.). En resumen, las secuencias señuelo diseñadas acopladas a biotina se incubaron durante 30 minutos con extractos de proteínas nucleares procedentes de células K-562 estimuladas con TPA que expresaban los factores de transcripción diana (Activemotif, CA, EE.UU.). Las mezclas de proteínas y secuencias señuelo se cargaron en placas de 96 pocillos revestidas con la estreptavidina proporcionada en el kit. La cantidad de factor de transcripción capturado por cada secuencia señuelo se reveló de acuerdo con el protocolo del proveedor usando anticuerpos primarios específicos y anticuerpos secundarios acoplados a la enzima peroxidasa de rábano picante (HRP). Las densidades ópticas (DO) de las reacciones se leyeron a 450 nM con un lector de microplacas Thermomax (Molecular Device, CA, EE.UU.).

Los experimentos se realizaron en 50 µl con 6,4 pmoles de secuencia señuelo acoplada a biotina (sonda) mezclada con 10 µg de extracto de proteínas nucleares en el tampón de unión del kit. Cuando la sonda se incubó sola con los extractos de proteínas, la OD resultante representa la actividad de unión de la sonda con su diana. Al aumentar la concentración del competidor, las versiones no biotiniladas de la sonda se añadieron a la reacción de unión, una reducción en el valor de la DO demuestra especificidad de unión. El uso de variantes de secuencia como competidores permite medir sus afinidades relativas por el factor diana en comparación con la sonda. El uso de anticuerpos primarios dirigidos contra varios factores de transcripción (CREB/ATF, WT1, NFATC1 de Santa Cruz Biotechnology, CA, USA, SP1 de emd biosciences, WI, EE.UU. y EGR1 de Panomics, CA, EE.UU.) permite detectar la especificidad relativa de las secuencias señuelo para múltiples factores. Las curvas de competición se ajustaron a la ecuación de descomposición exponencial.

35 Experimentos conductuales

La superficie plantar de la extremidad trasera izquierda de ratas Sprague-Dawley (macho, 250-300 g) recibió una inyección (aguja 30G) con 150 µl de adyuvante completo de Freund (CFA). Se usaron filamentos de Von Frey de 1 g y 6 g para ensayar la sensibilidad mecánica (*es decir*, la alodinia) de la extremidad trasera. En resumen, cada filamento de Von Frey se aplicó 5 veces, y se contó el número de retiradas de la extremidad. Los animales se habituaron a un suelo de malla 1 hora antes del ensayo. La sensibilidad mecánica inicial de los animales se ensayó antes de los tratamientos con la SEC ID N°: 42 y CFA. Todos los experimentos se realizaron de forma enmascarada.

La SEC ID N°: 42 fue sintetizada y purificada mediante HPLC por Integrated DNA Technology (IA, EE.UU.). Los dupletes señuelo se hibridaron como se ha descrito anteriormente, en TE pH 8 a una concentración final 2 mM y se inyectaron intratecalmente a las ratas con 13 nMoles / inyección (20 µl total, diluido 1:3, TE pH 8). El calendario de inyección/ensayo fue el siguiente:

- día 0: ensayo de sensibilidad Von Frey inicial seguido por la inyección 1 de SEC ID N°: 42
- día 1: inyección 2 de SEC ID N°: 42, 1 h antes del tratamiento con CFA
- día 2: inyección 3 de SEC ID N°: 42, 1 h antes del ensayo de Von Frey
- día 5: inyección 4 de SEC ID N°: 42, 1 h antes del ensayo de Von Frey

Los animales de control recibieron una inyección que contenía solamente TE como vehículo con el mismo calendario. Para las inyecciones intratecales, las ratas se anestesiaron con isoflurano al 2 %, sus lomos se rasuraron y se prepararon con Betadine. Después, las ratas se colocaron sobre una botella para mantener la espalda arqueada. Una aguja 17G 1/2 se deslizó rostralmente a lo largo del costado izquierdo del proceso L6 transversal hasta que alcanzó L5. A continuación, la aguja se insertó entre L5 y L6 hasta que se alcanzó el espacio intratecal como se indicó por la sacudida de la cola.

60 Será obvio para los expertos en la materia que se pueden llevar a cabo muchas modificaciones, en los materiales y métodos, sin apartarse del alcance de la presente divulgación. Por consiguiente, las realizaciones descritas se

deben considerar como ilustrativas y no como restrictivas, y la invención no queda limitada a los detalles proporcionados en el presente documento, sino que se pueden modificar dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

5 Listado de secuencias

<110> ADYNXX, INC.

<120> Expresión Génica y Dolor

10

<130> SMW/FP6668693

<140> 08755344.2

<141> 12-05-2008

15

<150> PCT/US08/63471

<151> 12-05-2008

20

<150> US 60/917.583

<151> 11-05-2007

<160> 131

<170> PatentIn versión 3.5

25

<210> 1

<211> 31

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<223> Oligonucleótido señuelo

35

<400> 1

ggcttatgca aattcgaatg caaattgtc g 31

<210> 2

<211> 36

<212> ADN

40

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Oligonucleótido señuelo

45

<400> 2

ctaagccac gtgaccattg gccaggtgac cagatc 36

<210> 3

<211> 34

<212> ADN

50

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Oligonucleótido señuelo

55

<400> 3

ggtatgctg ggcgataatg cggggcggtt atag 34

<210> 4

<211> 29

<212> ADN

60

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Oligonucleótido señuelo

65

<400> 4
 gcctccctga gctcattgac gtatctcgg 29

5 <210> 5
 <211> 30
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Oligonucleótido señuelo

<400> 5
 cgaatatgac tgagaatgac tcagattgc 30

15 <210> 6
 <211> 37
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Oligonucleótido señuelo

<400> 6
 ggttctatga ttttgaatc ggattgtgca aagaagc 37

25 <210> 7
 <211> 34
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Oligonucleótido señuelo

<400> 7
 gcttcaggat gtccatatta ggagatcttg ttcg 34

35 <210> 8
 <211> 34
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Oligonucleótido señuelo

<400> 8
 ggccacagga tgtaggatgt ccatattagg atgc 34

45 <210> 9
 <211> 35
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

50 <220>
 <223> Oligonucleótido señuelo

<400> 9
 gttctctaaa aataaaaggc taaaataaa agtcg 35

55 <210> 10
 <211> 30
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

60 <220>
 <223> Oligonucleótido señuelo

65 <220>
 <223> Oligonucleótido señuelo

<400> 10
 attaggggcg ggggccggcg cgggggtatta 30

5 <210> 11
 <211> 35
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Oligonucleótido señuelo

<400> 11
 gttatggcgg ggcggggcgg ggccgggcgg ttac 35

15 <210> 12
 <211> 29
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Oligonucleótido señuelo

25 <400> 12
 ggcaatgtgg ttttagtgtg gttttacgg 29

30 <210> 13
 <211> 36
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Oligonucleótido señuelo

35 <400> 13
 gccgtttggg gtcatagaac cacaggaacc acacgg 36

40 <210> 14
 <211> 32
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Oligonucleótido señuelo

45 <400> 14
 cattgcccg aaatggaccg gatgtaattt cc 32

50 <210> 15
 <211> 40
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Oligonucleótido señuelo

55 <400> 15
 gttcttgaa aataaatgga aaatagtgga aaataagtcg 40

60 <210> 16
 <211> 33
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Oligonucleótido señuelo

65 <400> 16

ES 2 542 511 T3

cgttccact tctgcgacc acttctgcc ggg 33

5 <210> 17
<211> 33
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Oligonucleótido señuelo

ctgcacctat aaatggccta taaatgggga tgc 33

15 <210> 18
<211> 33
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<223> Oligonucleótido señuelo

gcttatttcg cggaaggttt cccggaagtg gcg 33

25 <210> 19
<211> 31
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

30 <220>
<223> Oligonucleótido señuelo

gctgtgcctt atctcttgg gataactggc g 31

35 <210> 20
<211> 32
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

40 <220>
<223> Oligonucleótido señuelo

gcttaatgaa taagaggaaa aatgcatgct gg 32

45 <210> 21
<211> 33
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

50 <220>
<223> Oligonucleótido señuelo

gttctgagat tgcacgatga gatttcacag tcg 33

55 <210> 22
<211> 32
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

60 <220>
<223> Oligonucleótido señuelo

gtcccgcata aataatggca tccttaatcg cg 32

65 <400> 22

ES 2 542 511 T3

<210> 23
 <211> 36
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Oligonucleótido señuelo
 <400> 23
 10 gtcaggcaa gagtagagac aggcaagagt agatgc 36
 <210> 24
 <211> 25
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido señuelo
 20 <400> 24
 ccgccaataa ttaattatta aggcc 25
 <210> 25
 <211> 35
 25 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido señuelo
 30 <400> 25
 gcttcgtcc attccggtc tcggttccc cattc 35
 <210> 26
 <211> 34
 35 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido señuelo
 40 <400> 26
 gctgctgtgg aatatcgacc tgtggaatat cgtg 34
 45 <210> 27
 <211> 37
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 50 <220>
 <223> Oligonucleótido señuelo
 <400> 27
 55 gccgtataaa tgtgctataa aagtttaag accgtgc 37
 <210> 28
 <211> 29
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 60 <220>
 <223> Oligonucleótido señuelo
 <400> 28
 65 gccgtataaa tgtgctataa aagccgtgc 29

<210> 29
 <211> 26
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Oligonucleótido señuelo
 <400> 29
 10 atgctgcgct ttctccaat ctgcgg 26
 <210> 30
 <211> 40
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido señuelo
 20 <400> 30
 cgttctccga ttgtcacgg actctccgat tggtcacggc 40
 <210> 31
 <211> 28
 25 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido señuelo
 30 <400> 31
 ggcacccca gcttggtca cccacgcg 28
 <210> 32
 <211> 37
 35 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido señuelo
 40 <400> 32
 gatccttgc ctcttcgat ccttgctc ctcaag 37
 <210> 33
 <211> 29
 45 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido señuelo
 50 <400> 33
 55 ggtgttggg agagcttgg gaggatacg 29
 <210> 34
 <211> 36
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 60 <220>
 <223> Oligonucleótido señuelo
 <400> 34
 65 gctaactact cagatttcg gtgaggaag tgaag 36

ES 2 542 511 T3

<210> 35
 <211> 51
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Oligonucleótido señuelo
 <400> 35
 10 cctttcagca ccacggacag cgccagcttc agcaccacgg acagcgcctc g 51
 <210> 36
 <211> 36
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido señuelo
 20 <400> 36
 ggatcgaaca tggagtcagt gagaatcag gatcgg 36
 <210> 37
 <211> 35
 25 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido señuelo
 30 <400> 37
 ggatcgaagc cggagtaag gaggcccctg atcgg 35
 <210> 38
 <211> 39
 35 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 40 <223> Oligonucleótido señuelo
 <400> 38
 ccgaaaggac aaaggtcaag tcgaaaggac aaaggtcag 39
 45 <210> 39
 <211> 35
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 50 <220>
 <223> Oligonucleótido señuelo
 <400> 39
 55 cgggagaaaa ttcggaacg tcaagaatt gtcgg 35
 <210> 40
 <211> 34
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 60 <220>
 <223> Oligonucleótido señuelo
 <400> 40
 65 gttatgcgtg ggcgtagatg cgggggcggt atag 34

<210> 41
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Oligonucleótido señuelo
 <400> 41
 gatgcgtggg cgtagg 16
 10
 <210> 42
 <211> 23
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 15
 <220>
 <223> Oligonucleótido señuelo
 <400> 42
 gtatgcgtgg gcggtgggcg tag 23
 20
 <210> 43
 <211> 30
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 25
 <220>
 <223> Oligonucleótido señuelo
 <400> 43
 gttatgcgtt ttagatgct ttcgttag 30
 30
 <210> 44
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 35
 <220>
 <223> Oligonucleótido señuelo
 <400> 44
 gttatgcgtg ggcgatatag 20
 40
 <210> 45
 <211> 28
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 45
 <220>
 <223> Oligonucleótido señuelo
 <400> 45
 gatgcgtggg cgttgacgtg gaaaatgc 28
 50
 <210> 46
 <211> 30
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 55
 <220>
 <223> Oligonucleótido señuelo
 <400> 46
 ctattcgaa acgatctaca ttgcataac 30
 60
 65

ES 2 542 511 T3

<210> 47
 <211> 22
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Oligonucleótido señuelo
 <400> 47
 10 cgttcccact tcctgcgacc gg 22
 <210> 48
 <211> 26
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido señuelo
 20 <400> 48
 ggggtgaaggc aagagtagag cggcgg 26
 <210> 49
 <211> 21
 <212> ADN
 25 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido señuelo
 30 <400> 49
 cgttctccga ttggtcacgc g 21
 <210> 50
 <211> 26
 <212> ADN
 35 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido señuelo
 40 <400> 50
 gtactccctt tgctccttc aaccgg 26
 <210> 51
 <211> 31
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 45
 <220>
 <223> Oligonucleótido señuelo
 50 <400> 51
 55 ccttattcag caccacggac agcgccattc g 31
 <210> 52
 <211> 23
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 60
 <220>
 <223> Oligonucleótido señuelo
 <400> 52
 65 gcgaaaggac aaaggtcagg cgg 23

ES 2 542 511 T3

5	<210> 53 <211> 25 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
	<220> <223> Oligonucleótido señuelo	
10	<400> 53 ggcttgctgt ggaatatcga tgggtg	25
	<210> 54 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
15	<220> <223> Cebador de PCR	
20	<400> 54 aagagaggca tctcacct	20
	<210> 55 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
25	<220> <223> Cebador de PCR	
30	<400> 55 tacatggctg ggggttgaa	20
	<210> 56 <211> 21 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
35	<220> <223> Cebador de PCR	
40	<400> 56 ggaagtgaac attcgggtga c	21
	<210> 57 <211> 18 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
45	<220> <223> Cebador de PCR	
50	<400> 57 gcctctcctc acgttccc	18
	<210> 58 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
55	<220> <223> Cebador de PCR	
60	<400> 58 gccgtacaga acagcaagaa	20
	<210> 59 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
65	<220> <223> Cebador de PCR	

ES 2 542 511 T3

5	<210> 59 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial <220> <223> Cebador de PCR	
10	<400> 59 gtcggcattt atctgcagca	20
15	<210> 60 <211> 19 <212> ADN <213> Secuencia artificial <220> <223> Cebador de PCR	
20	<400> 60 gaacatcttt gtctcagc	19
25	<210> 61 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial <220> <223> Cebador de PCR	
30	<400> 61 ccgtctggac ctccttgaac	20
35	<210> 62 <211> 24 <212> ADN <213> Secuencia artificial <220> <223> Cebador de PCR	
40	<400> 62 ggctttgatg agaccgggtt ccct	24
45	<210> 63 <211> 23 <212> ADN <213> Secuencia artificial <220> <223> Cebador de PCR	
50	<400> 63 gtaggccaag tgcctgtc cgt	23
55	<210> 64 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial <220> <223> Cebador de PCR	
60	<400> 64 atgctgttct tcactacgc	20

ES 2 542 511 T3

<210> 65
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Cebador de PCR
 <400> 65
 10 ttgtccatga tcacagcaac 20
 <210> 66
 <211> 20
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Cebador de PCR
 20 <400> 66
 agatgatgct gctgagcaac 20
 <210> 67
 <211> 20
 <212> ADN
 25 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Cebador de PCR
 30 <400> 67
 agtaaatggg actgctgctg 20
 <210> 68
 <211> 25
 <212> ADN
 35 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Cebador de PCR
 40 <400> 68
 ccgctgatgc ccccatgttt gtgat 25
 <210> 69
 <211> 25
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 45
 <220>
 <223> Cebador de PCR
 50 <400> 69
 ggcatgtcag atccacaacg gatac 25
 <210> 70
 <211> 23
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 55
 <220>
 <223> Cebador de PCR
 60 <400> 70
 65 ccacgcatg cagttcttca cca 23

ES 2 542 511 T3

5	<210> 71 <211> 24 <212> ADN <213> Secuencia artificial <220> <223> Cebador de PCR	
10	<400> 71 aggctgcaag gcttctgtga tggc	24
15	<210> 72 <211> 21 <212> ADN <213> Secuencia artificial <220> <223> Cebador de PCR	
20	<400> 72 gtggcggagg cagaggagag c	21
25	<210> 73 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial <220> <223> Cebador de PCR	
30	<400> 73 gtggccgagg tggacaacat	20
35	<210> 74 <211> 19 <212> ADN <213> Secuencia artificial <220> <223> Cebador de PCR	
40	<400> 74 aatcagggcg agtgggagc	19
45	<210> 75 <211> 22 <212> ADN <213> Secuencia artificial <220> <223> Cebador de PCR	
50	<400> 75 gaggacagct cttgcaagag gc	22
55	<210> 76 <211> 24 <212> ADN <213> Secuencia artificial <220> <223> Cebador de PCR	
60	<400> 76 gaataccagc ctgatccatg gaac	24

ES 2 542 511 T3

<210> 77
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Cebador de PCR
 <400> 77
 10 tcctccagga ggggtgccac cgca 24
 <210> 78
 <211> 24
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Cebador de PCR
 20 <400> 78
 tggcgttctg ggtattaaga tcgg 24
 <210> 79
 <211> 21
 <212> ADN
 25 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Cebador de PCR
 30 <400> 79
 cagtggcctg gtcactggcg a 21
 <210> 80
 <211> 22
 <212> ADN
 35 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Cebador de PCR
 40 <400> 80
 gctctgcagg gatgttatct cc 22
 <210> 81
 <211> 22
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 45
 <220>
 <223> Cebador de PCR
 50
 <400> 81
 55 ctcttgtcc tctgaccac tc 22
 <210> 82
 <211> 23
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 60
 <220>
 <223> Cebador de PCR
 <400> 82
 65 cagacttctt ggaggtcaac ctg 23

<210> 83
 <211> 22
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Cebador de PCR
 <400> 83
 10 ttattagtg ccacttcggg tg 22
 <210> 84
 <211> 20
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Cebador de PCR
 20 <400> 84
 ttcattgacct tgagcaacc 20
 <210> 85
 <211> 20
 25 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Cebador de PCR
 30 <400> 85
 tctcttcgag ttccttctg 20
 <210> 86
 <211> 31
 <212> ADN
 35 <213> Secuencia artificial
 <220>
 40 <223> Oligonucleótido señuelo
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(5)
 45 <223> n es a, c, g o t
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (10)..(10)
 50 <223> n es a, c, g o t
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (13)..(17)
 55 <223> n es a, c, g o t
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (22)..(22)
 60 <223> n es a, c, g o t
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (25)..(30)
 65 <223> n es a, c, g o t

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(5)
 <223> Puede ser opcional
 5

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (11)..(17)
 <223> Puede ser opcional
 10

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (25)..(30)
 <223> Puede ser opcional
 15

<400> 86
 snnnnatdbn ddnnnnnatd bnhhnnnnnn s 31

<210> 87
 <211> 36
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Oligonucleótido señuelo
 25

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(6)
 <223> n es a, c, g o t
 30

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (12)..(12)
 <223> n es a, c, g o t
 35

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (14)..(15)
 <223> n es a, c, g o t
 40

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (30)..(35)
 <223> n es a, c, g o t
 45

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(6)
 <223> Puede ser opcional
 50

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (14)..(22)
 <223> Puede ser opcional
 55

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (30)..(35)
 <223> Puede ser opcional
 60

<400> 87
 snnnnnycvy rngnncvydb gycvyrbgrn nnnnns 36

<210> 88
 <211> 34
 65

<212> ADN
 <213> Secuencia artificial

5
 <220>
 <223> Oligonucleótido señuelo

10
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(3)
 <223> n es a, c, g o t

15
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (14)..(16)
 <223> n es a, c, g o t

20
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (29)..(33)
 <223> n es a, c, g o t

25
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(3)
 <223> Puede ser opcional

30
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (14)..(22)
 <223> Puede ser opcional

35
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (29)..(33)
 <223> Puede ser opcional

<400> 88
 snnwwgsgkr ggmnnnwwwg sgkr gmdnn nnns 34

40
 <210> 89
 <211> 29
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

45
 <220>
 <223> Oligonucleótido señuelo

50
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(7)
 <223> n es a, c, g o t

55
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (15)..(16)
 <223> n es a, c, g o t

60
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (24)..(28)
 <223> n es a, c, g o t

65
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(7)
 <223> Puede ser opcional

	<220>		
	<221> misc_feature		
	<222> (13)..(16)		
5	<223> Puede ser opcional		
	<220>		
	<221> misc_feature		
	<222> (25)..(28)		
10	<223> Puede ser opcional		
	<400> 89		
	snnnnntka ssbmntkas sbmnnnns	29	
	<210> 90		
15	<211> 30		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
20	<223> Oligonucleótido señuelo		
	<220>		
	<221> misc_feature		
	<222> (3)..(6)		
25	<223> n es a, c, g o t		
	<220>		
	<221> misc_feature		
	<222> (12)..(12)		
30	<223> n es a, c, g o t		
	<220>		
	<221> misc_feature		
	<222> (22)..(22)		
35	<223> n es a, c, g o t		
	<220>		
	<221> misc_feature		
	<222> (26)..(28)		
40	<223> n es a, c, g o t		
	<220>		
	<221> misc_feature		
	<222> (3)..(6)		
45	<223> Puede ser opcional		
	<220>		
	<221> misc_feature		
	<222> (11)..(17)		
50	<223> Puede ser opcional		
	<220>		
	<221> misc_feature		
	<222> (24)..(28)		
55	<223> Puede ser opcional		
	<400> 90		
	ssnnntgas knhrrrtgas knhrrnnss	30	
60	<210> 91		
	<211> 37		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
65	<220>		
	<223> Oligonucleótido señuelo		

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(5)
 <223> n es a, c, g o t
 5

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (21)..(21)
 <223> n es a, c, g o t
 10

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (34)..(36)
 <223> n es a, c, g o t
 15

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(8)
 <223> Puede ser opcional
 20

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (15)..(22)
 <223> Puede ser opcional
 25

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (34)..(36)
 <223> Puede ser opcional
 30

<400> 91
 snnnnwwga tktssaaks ngatktcsa aksnns 37

<210> 92
 <211> 34
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 35

<220>
 <223> Oligonucleótido señuelo
 40

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(6)
 <223> n es a, c, g o t
 45

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (27)..(30)
 <223> n es a, c, g o t
 50

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(12)
 <223> Puede ser opcional
 55

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (23)..(33)
 <223> Puede ser opcional
 60

<400> 92
 snnnnnggat rtccatatta ggagatnnnn wwss 34

<210> 93
 <211> 34
 65

	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
5	<220> <223> Oligonucleótido señuelo	
10	<220> <221> misc_feature <222> (2)..(5) <223> n es a, c, g o t	
15	<220> <221> misc_feature <222> (30)..(33) <223> n es a, c, g o t	
20	<220> <221> misc_feature <222> (2)..(5) <223> Puede ser opcional	
25	<220> <221> misc_feature <222> (11)..(19) <223> Puede ser opcional	
30	<220> <221> misc_feature <222> (30)..(33) <223> Puede ser opcional	
35	<400> 93 snnnncagga ddddddddt ccatattagn nns	34
40	<210> 94 <211> 35 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
45	<220> <223> Oligonucleótido señuelo	
50	<220> <221> misc_feature <222> (2)..(5) <223> n es a, c, g o t	
55	<220> <221> misc_feature <222> (16)..(19) <223> n es a, c, g o t	
60	<220> <221> misc_feature <222> (32)..(34) <223> n es a, c, g o t	
65	<220> <221> misc_feature <222> (2)..(5) <223> Puede ser opcional	
65	<220> <221> misc_feature <222> (16)..(21) <223> Puede ser opcional	

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (32)..(34)
 <223> Puede ser opcional
 5
 <400> 94
 snnnnctawa mwtaannnc tawaaataaa annns 35
 <210> 95
 <211> 30
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 10
 <220>
 <223> Oligonucleótido señuelo
 15
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(4)
 <223> n es a, c, g o t
 20
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (14)..(16)
 <223> n es a, c, g o t
 25
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (25)..(30)
 <223> n es a, c, g o t
 30
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(4)
 <223> Puede ser opcional
 35
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (12)..(18)
 <223> Puede ser opcional
 40
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (26)..(30)
 <223> Puede ser opcional
 45
 <400> 95
 nnnnrrgscs krrnnrrgs ckrnnnnnn 30
 50
 <210> 96
 <211> 35
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 55
 <220>
 <223> Oligonucleótido señuelo
 60
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(5)
 <223> n es a, c, g o t
 65
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(5)
 <223> Puede ser opcional

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (13)..(23)
 <223> Puede ser opcional
 5
 <400> 96
 nnnnnggcgg ggssssssss ssscgggcgg ttac 35
 <210> 97
 <211> 29
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 10
 <220>
 <223> Oligonucleótido señuelo
 15
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(5)
 <223> n es a, c, g o t
 20
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (27)..(28)
 <223> n es a, c, g o t
 25
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(5)
 <223> Puede ser opcional
 30
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (11)..(16)
 <223> Puede ser opcional
 35
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (27)..(28)
 <223> Puede ser opcional
 40
 <400> 97
 snnnnwgygg tdddgwgyg gtdddnnns 29
 45
 <210> 98
 <211> 36
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 50
 <220>
 <223> Oligonucleótido señuelo
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(5)
 <223> n es a, c, g o t
 55
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (17)..(20)
 <223> n es a, c, g o t
 60
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (34)..(35)
 <223> n es a, c, g o t
 65

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(5)
 <223> Puede ser opcional
 5

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (17)..(20)
 <223> Puede ser opcional
 10

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (34)..(35)
 <223> Puede ser opcional
 15

<400> 98
 snnnntggg gtcatanannn cacaggaacc acanns 36

<210> 99
 <211> 32
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 20

<220>
 <223> Oligonucleótido señuelo
 25

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(6)
 <223> n es a, c, g o t
 30

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (15)..(17)
 <223> n es a, c, g o t
 35

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (26)..(31)
 <223> n es a, c, g o t
 40

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(6)
 <223> Puede ser opcional
 45

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (14)..(18)
 <223> Puede ser opcional
 50

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (26)..(31)
 <223> Puede ser opcional
 55

<400> 99
 snnnnnchgg ahrynnnccg gahrynnnnn ns 32

<210> 100
 <211> 40
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 60

<220>
 <223> Oligonucleótido señuelo
 65

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(3)
 <223> n es a, c, g o t
 5

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (13)..(14)
 <223> n es a, c, g o t
 10

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (24)..(25)
 <223> n es a, c, g o t
 15

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (34)..(39)
 <223> n es a, c, g o t
 20

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(3)
 <223> Puede ser opcional
 25

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (13)..(27)
 <223> Puede ser opcional
 30

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (34)..(39)
 <223> Puede ser opcional
 35

<400> 100
 snnmwggaa aanndwggaa aanndwggaa aaannnnns 40

<210> 101
 <211> 33
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Oligonucleótido señuelo

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(6)
 <223> n es a, c, g o t
 50

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (17)..(19)
 <223> n es a, c, g o t
 55

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (30)..(32)
 <223> n es a, c, g o t
 60

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(6)
 <223> Puede ser opcional
 65

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (14)..(21)
 <223> Puede ser opcional
 5

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (30)..(32)
 <223> Puede ser opcional
 10

<400> 101
 snnnnncact tccymnnny vcttctgcn nns 33

<210> 102
 <211> 33
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 15

<220>
 <223> Oligonucleótido señuelo
 20

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(6)
 <223> n es a, c, g o t
 25

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(6)
 <223> Puede ser opcional
 30

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (14)..(19)
 <223> Puede ser opcional
 35

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (27)..(32)
 <223> Puede ser opcional
 40

<400> 102
 snnnnnctat aaatggccta taaatggggg ggs 33

<210> 103
 <211> 33
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 45

<220>
 <223> Oligonucleótido señuelo
 50

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(7)
 <223> n es a, c, g o t
 55

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (28)..(32)
 <223> n es a, c, g o t
 60

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(7)
 <223> Puede ser opcional
 65

	<220>	
	<221> misc_feature	
	<222> (15)..(21)	
5	<223> Puede ser opcional	
	<220>	
	<221> misc_feature	
	<222> (28)..(32)	
10	<223> Puede ser opcional	
	<400> 103	
	snnnnnnwwc gcggwwggww wccggwwnnn nns	33
	<210> 104	
15	<211> 31	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
20	<223> Oligonucleótido señuelo	
	<220>	
	<221> misc_feature	
	<222> (2)..(4)	
25	<223> n es a, c, g o t	
	<220>	
	<221> misc_feature	
	<222> (17)..(18)	
30	<223> n es a, c, g o t	
	<220>	
	<221> misc_feature	
	<222> (27)..(30)	
35	<223> n es a, c, g o t	
	<220>	
	<221> misc_feature	
	<222> (2)..(4)	
40	<223> Puede ser opcional	
	<220>	
	<221> misc_feature	
	<222> (15)..(20)	
45	<223> Puede ser opcional	
	<220>	
	<221> misc_feature	
	<222> (27)..(30)	
50	<223> Puede ser opcional	
	<400> 104	
	snnntgcctt atctctnngg gataasnnnn s	31
55	<210> 105	
	<211> 32	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
60	<220>	
	<223> Oligonucleótido señuelo	
	<220>	
	<221> misc_feature	
	<222> (2)..(6)	
65	<223> n es a, c, g o t	

ES 2 542 511 T3

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (30)..(31)
 <223> n es a, c, g o t
 5

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(6)
 <223> Puede ser opcional
 10

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (12)..(23)
 <223> Puede ser opcional
 15

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (30)..(31)
 <223> Puede ser opcional
 20

<400> 105
 snnnnntgaa twwgaggaaa awwgcatgcn ns 32

<210> 106
 <211> 33
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 25

<220>
 <223> Oligonucleótido señuelo
 30

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(5)
 <223> n es a, c, g o t
 35

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (16)..(18)
 <223> n es a, c, g o t
 40

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (29)..(32)
 <223> n es a, c, g o t
 45

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(5)
 <223> Puede ser opcional
 50

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (12)..(23)
 <223> Puede ser opcional
 55

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (29)..(32)
 <223> Puede ser opcional
 60

<400> 106
 snnnngagat tkcacnnga gattkacnn nns 33

<210> 107
 <211> 32
 65

- <212> ADN
<213> Secuencia artificial
- 5 <220>
<223> Oligonucleótido señuelo
- 10 <220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(5)
<223> n es a, c, g o t
- 15 <220>
<221> misc_feature
<222> (17)..(17)
<223> n es a, c, g o t
- 20 <220>
<221> misc_feature
<222> (29)..(31)
<223> n es a, c, g o t
- 25 <220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(5)
<223> Puede ser opcional
- 30 <220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(20)
<223> Puede ser opcional
- 35 <220>
<221> misc_feature
<222> (29)..(31)
<223> Puede ser opcional
- <400> 107
snnnkcmtw awtrmwrmw kcmtwawtnn ns 32
- 40 <210> 108
<211> 36
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
- 45 <220>
<223> Oligonucleótido señuelo
- 50 <220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(4)
<223> n es a, c, g o t
- 55 <220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(12)
<223> n es a, c, g o t
- 60 <220>
<221> misc_feature
<222> (18)..(20)
<223> n es a, c, g o t
- 65 <220>
<221> misc_feature
<222> (28)..(28)
<223> n es a, c, g o t

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(4)
 <223> Puede ser opcional
 5

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (15)..(22)
 <223> Puede ser opcional
 10

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (34)..(36)
 <223> Puede ser opcional
 15

<400> 108
 snnnagkyaa dndthhhnnn hhhyaadndt wvmtgc 36

<210> 109
 <211> 25
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 20

<220>
 <223> Oligonucleótido señuelo
 25

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(5)
 <223> n es a, c, g o t
 30

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (12)..(13)
 <223> n es a, c, g o t
 35

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (22)..(24)
 <223> n es a, c, g o t
 40

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(5)
 <223> Puede ser opcional
 45

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (11)..(15)
 <223> Puede ser opcional
 50

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (20)..(24)
 <223> Puede ser opcional
 55

<400> 109
 snnnaataa tnnattattw wnnns 25

<210> 110
 <211> 35
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 60

<220>
 <223> Oligonucleótido señuelo
 65

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(4)
 <223> n es a, c, g o t
 5

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (31)..(34)
 <223> n es a, c, g o t
 10

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(4)
 <223> Puede ser opcional
 15

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (12)..(24)
 <223> Puede ser opcional
 20

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (31)..(34)
 <223> Puede ser opcional
 25

<400> 110
 snnnsdhwms hkwwmcssdh wmskhwwmcs nnnns 35

<210> 111
 <211> 34
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 30

<220>
 <223> Oligonucleótido señuelo
 35

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(4)
 <223> n es a, c, g o t
 40

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (17)..(19)
 <223> n es a, c, g o t
 45

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (32)..(33)
 <223> n es a, c, g o t
 50

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(9)
 <223> Puede ser opcional
 55

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (13)..(24)
 <223> Puede ser opcional
 60

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (32)..(33)
 <223> Puede ser opcional
 65

	<400> 111 snnnykgykg aayhbbnny hbbkgaatat cnns	34
5	<210> 112 <211> 37 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
10	<220> <223> Oligonucleótido señuelo	
15	<220> <221> misc_feature <222> (2)..(4) <223> n es a, c, g o t	
20	<220> <221> misc_feature <222> (12)..(13) <223> n es a, c, g o t	
25	<220> <221> misc_feature <222> (15)..(15) <223> n es a, c, g o t	
30	<220> <221> misc_feature <222> (23)..(24) <223> n es a, c, g o t	
35	<220> <221> misc_feature <222> (32)..(36) <223> n es a, c, g o t	
40	<220> <221> misc_feature <222> (2)..(4) <223> Puede ser opcional	
45	<220> <221> misc_feature <222> (10)..(18) <223> Puede ser opcional	
50	<220> <221> misc_feature <222> (21)..(25) <223> Puede ser opcional	
55	<220> <221> misc_feature <222> (32)..(36) <223> Puede ser opcional	
60	<400> 112 snnntataww wnnntataw wwnnwtaad wnnnns	37
60	<210> 113 <211> 29 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
65	<220> <223> Oligonucleótido señuelo	

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(4)
 <223> n es a, c, g o t
 5

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (12)..(15)
 <223> n es a, c, g o t
 10

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (24)..(28)
 <223> n es a, c, g o t
 15

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(4)
 <223> Puede ser opcional
 20

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (12)..(18)
 <223> Puede ser opcional
 25

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (23)..(28)
 <223> Puede ser opcional
 30

<400> 113
 snnntataaw wnnnnwwwaa wwknennns 29

<210> 114
 <211> 26
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 35

<220>
 <223> Oligonucleótido señuelo
 40

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(3)
 <223> n es a, c, g o t
 45

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (23)..(25)
 <223> n es a, c, g o t
 50

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(3)
 <223> Puede ser opcional
 55

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (13)..(16)
 <223> Puede ser opcional
 60

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (21)..(25)
 <223> Puede ser opcional
 65

	<400> 114 nnnctgmkyk kytmbycat sdnns	26
5	<210> 115 <211> 40 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
10	<220> <223> Oligonucleótido señuelo	
15	<220> <221> misc_feature <222> (2)..(3) <223> n es a, c, g o t	
20	<220> <221> misc_feature <222> (20)..(22) <223> n es a, c, g o t	
25	<220> <221> misc_feature <222> (39)..(39) <223> n es a, c, g o t	
30	<220> <221> misc_feature <222> (2)..(3) <223> Puede ser opcional	
35	<220> <221> misc_feature <222> (16)..(27) <223> Puede ser opcional	
40	<220> <221> misc_feature <222> (39)..(39) <223> Puede ser opcional	
	<400> 115 snntctcyga ttggyhybn nnyhvgat tggycbys	40
45	<210> 116 <211> 28 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
50	<220> <223> Oligonucleótido señuelo	
55	<220> <221> misc_feature <222> (2)..(3) <223> n es a, c, g o t	
60	<220> <221> misc_feature <222> (25)..(27) <223> n es a, c, g o t	
65	<220> <221> misc_feature <222> (2)..(3) <223> Puede ser opcional	

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (9)..(18)
 <223> Puede ser opcional
 5

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (24)..(27)
 <223> Puede ser opcional
 10

<400> 116
 snnccacccsa ssswssswca cccannns 28

<210> 117
 <211> 37
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 15

<220>
 <223> Oligonucleótido señuelo
 20

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(3)
 <223> n es a, c, g o t
 25

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (18)..(20)
 <223> n es a, c, g o t
 30

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (35)..(36)
 <223> n es a, c, g o t
 35

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(3)
 <223> Puede ser opcional
 40

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (13)..(25)
 <223> Puede ser opcional
 45

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (35)..(36)
 <223> Puede ser opcional
 50

<400> 117
 snnctwtgc ctyyyyynnn yyyycctc ctwsnns 37

<210> 118
 <211> 29
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 55

<220>
 <223> Oligonucleótido señuelo
 60

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(4)
 <223> n es a, c, g o t
 65

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (14)..(15)
 <223> n es a, c, g o t
 5

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (25)..(28)
 <223> n es a, c, g o t
 10

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(4)
 <223> Puede ser opcional
 15

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (11)..(18)
 <223> Puede ser opcional
 20

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (25)..(28)
 <223> Puede ser opcional
 25

<400> 118
 snnnwwwggg wdggnwwwgg gwdggnnns 29

<210> 119
 <211> 36
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 30

<220>
 <223> Oligonucleótido señuelo
 35

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(6)
 <223> Puede ser opcional
 40

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (15)..(24)
 <223> Puede ser opcional
 45

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (30)..(35)
 <223> Puede ser opcional
 50

<400> 119
 swwwwwwcact cagcwwwwgcg gwggggwgg wwwwwws 36

<210> 120
 <211> 51
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 55

<220>
 <223> Oligonucleótido señuelo
 60

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(3)
 <223> n es a, c, g o t
 65

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (14)..(14)
 <223> n es a, c, g o t
 5

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (22)..(23)
 <223> n es a, c, g o t
 10

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (25)..(27)
 <223> n es a, c, g o t
 15

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (38)..(38)
 <223> n es a, c, g o t
 20

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (46)..(47)
 <223> n es a, c, g o t
 25

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (49)..(50)
 <223> n es a, c, g o t
 30

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(3)
 <223> Puede ser opcional
 35

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (25)..(27)
 <223> Puede ser opcional
 40

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (49)..(50)
 <223> Puede ser opcional
 45

<400> 120
 snnwbbyagya ccdnrghsag cnnhnnnwby agyaccdnrg hsagcnnhnn s 51

<210> 121
 <211> 36
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Oligonucleótido señuelo
 55

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(5)
 <223> n es a, c, g o t
 60

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (17)..(20)
 <223> n es a, c, g o t
 65

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (32)..(35)
 <223> n es a, c, g o t
 5

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(5)
 <223> Puede ser opcional
 10

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (12)..(24)
 <223> Puede ser opcional
 15

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (32)..(35)
 <223> Puede ser opcional
 20

<400> 121
 snnnngarma wksagknnnn garmawksag knnns 36

<210> 122
 <211> 35
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 25

<220>
 <223> Oligonucleótido señuelo
 30

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(5)
 <223> n es a, c, g o t
 35

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (17)..(20)
 <223> n es a, c, g o t
 40

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (32)..(34)
 <223> n es a, c, g o t
 45

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(5)
 <223> Puede ser opcional
 50

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (13)..(23)
 <223> Puede ser opcional
 55

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (32)..(34)
 <223> Puede ser opcional
 60

<400> 122
 snnnngargc csswgwnnnn gargccsswg wnnns 35

<210> 123
 <211> 39
 65

<212> ADN
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> Oligonucleótido señuelo

10 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (16)..(16)
 <223> n es a, c, g o t

15 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (19)..(21)
 <223> n es a, c, g o t

20 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (25)..(26)
 <223> n es a, c, g o t

25 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> Puede ser opcional

30 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (14)..(26)
 <223> Puede ser opcional

35 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (39)..(39)
 <223> Puede ser opcional

<400> 123
 scgaaaggac aaassnvvn nsgdnnggac aaaggtcas 39

40 <210> 124
 <211> 35
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <223> Oligonucleótido señuelo

50 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(4)
 <223> n es a, c, g o t

55 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (15)..(16)
 <223> n es a, c, g o t

60 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (31)..(34)
 <223> n es a, c, g o t

65 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(4)
 <223> Puede ser opcional

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (11)..(23)
 <223> Puede ser opcional
 5

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (31)..(34)
 <223> Puede ser opcional
 10

<400> 124
 snnnarmrww ywmgnnarmr wwywmggaatt nnnns 35

<210> 125
 <211> 22
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 15

<220>
 <223> Oligonucleótido señuelo
 20

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(6)
 <223> n es a, c, g o t
 25

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (17)..(21)
 <223> n es a, c, g o t
 30

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(6)
 <223> Puede ser opcional
 35

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (17)..(21)
 <223> Puede ser opcional
 40

<400> 125
 snnnnncact tctgcnnnn ns 22

<210> 126
 <211> 26
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 45

<220>
 <223> Oligonucleótido señuelo
 50

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(6)
 <223> n es a, c, g o t
 55

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (14)..(14)
 <223> n es a, c, g o t
 60

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (20)..(25)
 <223> n es a, c, g o t
 65

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(6)
 <223> Puede ser opcional
 5

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (21)..(25)
 <223> Puede ser opcional
 10

<400> 126
 snnnnnagky aadndtwmn nnnnns 26

<210> 127
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 15

<220>
 <223> Oligonucleótido señuelo
 20

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(3)
 <223> n es a, c, g o t
 25

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (20)..(20)
 <223> n es a, c, g o t
 30

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(3)
 <223> Puede ser opcional
 35

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (20)..(20)
 <223> Puede ser opcional
 40

<400> 127
 snntctcyga ttggytbyn s 21

<210> 128
 <211> 26
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 45

<220>
 <223> Oligonucleótido señuelo
 50

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(6)
 <223> n es a, c, g o t
 55

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (23)..(25)
 <223> n es a, c, g o t
 60

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(6)
 <223> Puede ser opcional
 65

	<220>	
	<221> misc_feature	
	<222> (21)..(25)	
	<223> Puede ser opcional	
5	<400> 128	
	snnnnnctw tgcctcctws rrrnns	26
	<210> 129	
10	<211> 31	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
15	<223> Oligonucleótido señuelo	
	<220>	
	<221> misc_feature	
	<222> (2)..(5)	
20	<223> n es a, c, g o t	
	<220>	
	<221> misc_feature	
	<222> (16)..(16)	
25	<223> n es a, c, g o t	
	<220>	
	<221> misc_feature	
	<222> (24)..(25)	
30	<223> n es a, c, g o t	
	<220>	
	<221> misc_feature	
	<222> (27)..(30)	
35	<223> n es a, c, g o t	
	<220>	
	<221> misc_feature	
	<222> (2)..(5)	
40	<223> Puede ser opcional	
	<220>	
	<221> misc_feature	
	<222> (27)..(30)	
45	<223> Puede ser opcional	
	<400> 129	
	snnnnwbyag yaccdnrghs agcnnhnnnn s	31
50	<210> 130	
	<211> 23	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
55	<223> Oligonucleótido señuelo	
	<220>	
	<221> misc_feature	
	<222> (9)..(9)	
60	<223> n es a, c, g o t	
	<220>	
	<221> misc_feature	
	<222> (19)..(22)	
65	<223> n es a, c, g o t	

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(4)
 <223> Puede ser opcional
 5

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (19)..(22)
 <223> Puede ser opcional
 10

<400> 130
 smrmwaggnc aaagtcann nns 23

<210> 131
 <211> 25
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 15

<220>
 <223> Oligonucleótido señuelo
 20

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (20)..(24)
 <223> n es a, c, g o t
 25

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(11)
 <223> Puede ser opcional
 30

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (18)..(24)
 <223> Puede ser opcional
 35

<400> 131
 sscttgykgy kgaatatcgn nnnns 25

40

REIVINDICACIONES

1. Un oligonucleótido señuelo que comprende
 - 5 (a) la secuencia de la SEC ID N°: 42;
 - (b) una secuencia que tiene al menos un 90 % de identidad con la secuencia de la SEC ID N°: 42 y que comprende uno o más sitios de unión del factor de transcripción; o
 - (c) una secuencia que tiene al menos un 85 % de identidad con la secuencia de la SEC ID N°: 42 y que comprende uno o más sitios de unión del factor de transcripción.
- 10 2. El oligonucleótido señuelo de la reivindicación 1, que comprende dos sitios de unión del factor de transcripción, en el que las posiciones relativas de dichos dos sitios de unión del factor de transcripción en dicho señuelo aumentan la afinidad de enlace entre dicho oligonucleótido señuelo y un factor de transcripción diana, o dichos dos sitios de unión del factor de transcripción son solapantes o dichos dos sitios de unión del factor de transcripción se unen al mismo
 - 15 factor de transcripción.
3. El oligonucleótido señuelo de la reivindicación 2, en el que dicho factor de transcripción es EGR1.
4. El oligonucleótido señuelo de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende además un tercer sitio de unión del factor de transcripción, en el que dicho tercer sitio de unión del factor de transcripción se une a un factor de transcripción
 - 20 seleccionados del grupo que consiste en los factores de transcripción POU1F1, POU2F, POU3F, POU5F1, USF, EGR1, CREB/ATF, AP1, CEBP, SRF, ETS1, MEF2, SP1, RUNX, NFAT, ELK1, factores complejos ternarios, STAT, GATA1, ELF1, factor nuclear - granulocito/macrófago α , POU4F1, HNF 1, ZFH3, IRF, TEAD1, TBP, NFY, factores de unión a la secuencia cacc, KLF4, KLF7, IKZF, MAF, REST, HSF, KCNIP3 y PPAR.
- 25 5. Una composición farmacéutica que comprende un oligonucleótido señuelo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 30 6. El oligonucleótido señuelo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o la composición farmacéutica de la reivindicación 5 para su uso en un método para modular la transcripción de un gen regulado por EGR1 presente en una célula e implicado en la señalización nociceptiva, comprendiendo el método administrar a la célula una cantidad eficaz del oligonucleótido señuelo de las reivindicaciones 1 a 4 o la composición farmacéutica de la reivindicación 5.
- 35 7. El oligonucleótido señuelo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o la composición farmacéutica de la reivindicación 5 para su uso en un método para modular la señalización nociceptiva en una célula, comprendiendo el método administrar a la célula una cantidad eficaz de un oligonucleótido señuelo de las reivindicaciones 1 a 4 o la composición farmacéutica de la reivindicación 5.
- 40 8. El oligonucleótido señuelo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o la composición farmacéutica de la reivindicación 5 para su uso en un método para tratar o prevenir el dolor en un paciente, comprendiendo el método administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un oligonucleótido señuelo de las reivindicaciones 1 a 4 o la composición farmacéutica de la reivindicación 5.
- 45 9. El oligonucleótido señuelo o la composición farmacéutica de la reivindicación 8, en el que el dolor es dolor postquirúrgico.
10. Un oligonucleótido señuelo que consiste en la secuencia de la SEC ID N°: 41.
- 50 11. Una composición farmacéutica que comprende un oligonucleótido señuelo de la reivindicación 10 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
12. El oligonucleótido señuelo de la reivindicación 10 o la composición farmacéutica de la reivindicación 11 para su uso en un método para tratar o gestionar el dolor en un paciente, que comprende administrar a dicho paciente una
 - 55 cantidad terapéuticamente eficaz del oligonucleótido señuelo.
13. El oligonucleótido señuelo o la composición farmacéutica para el uso de acuerdo con la reivindicación 12, en donde el dolor es dolor postquirúrgico.

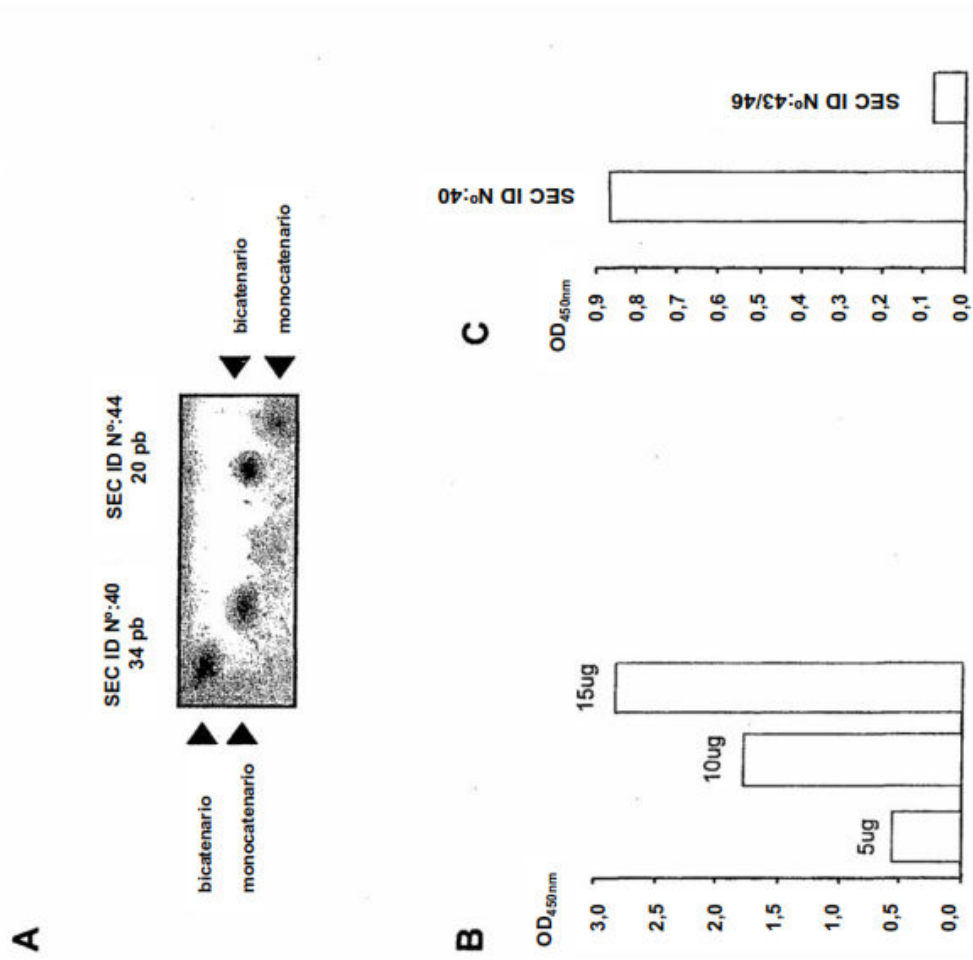


Fig. 1

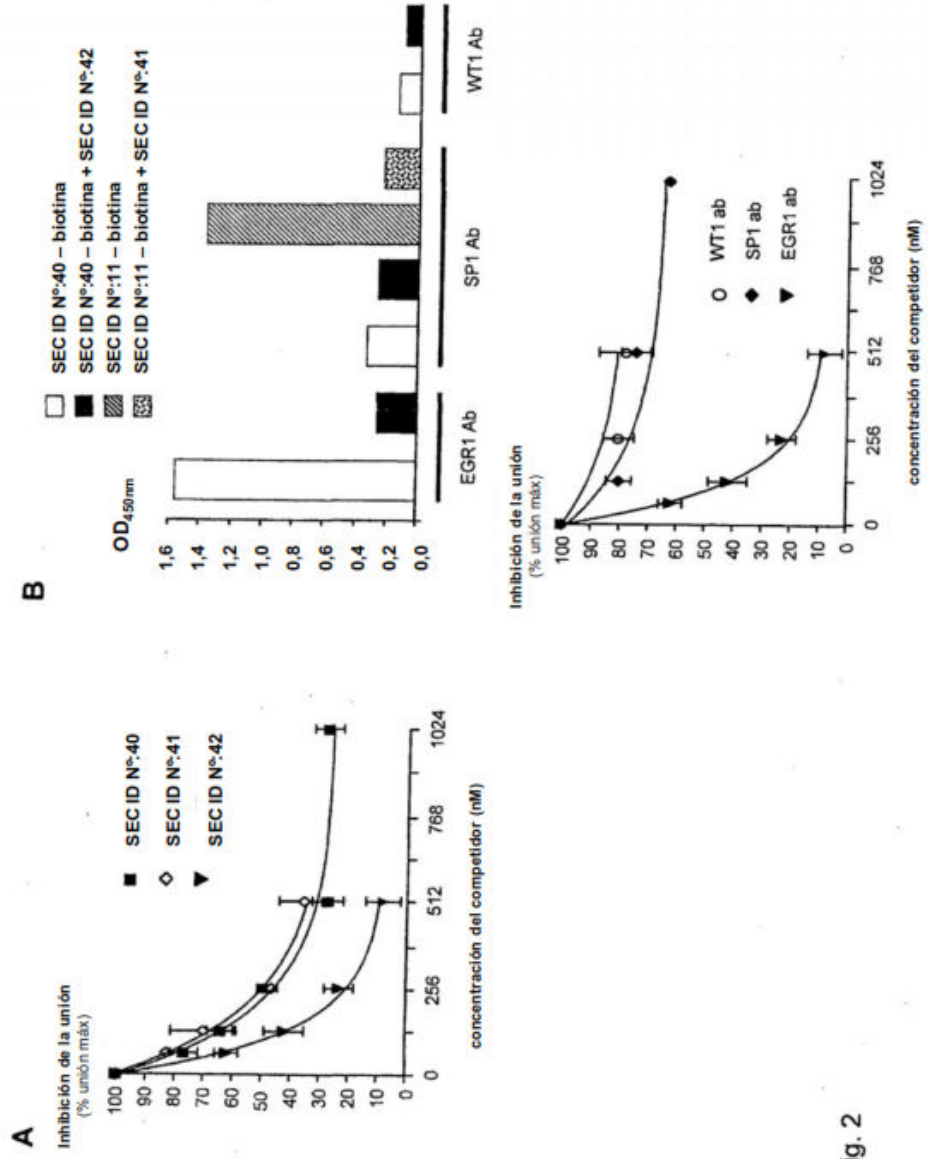


Fig. 2

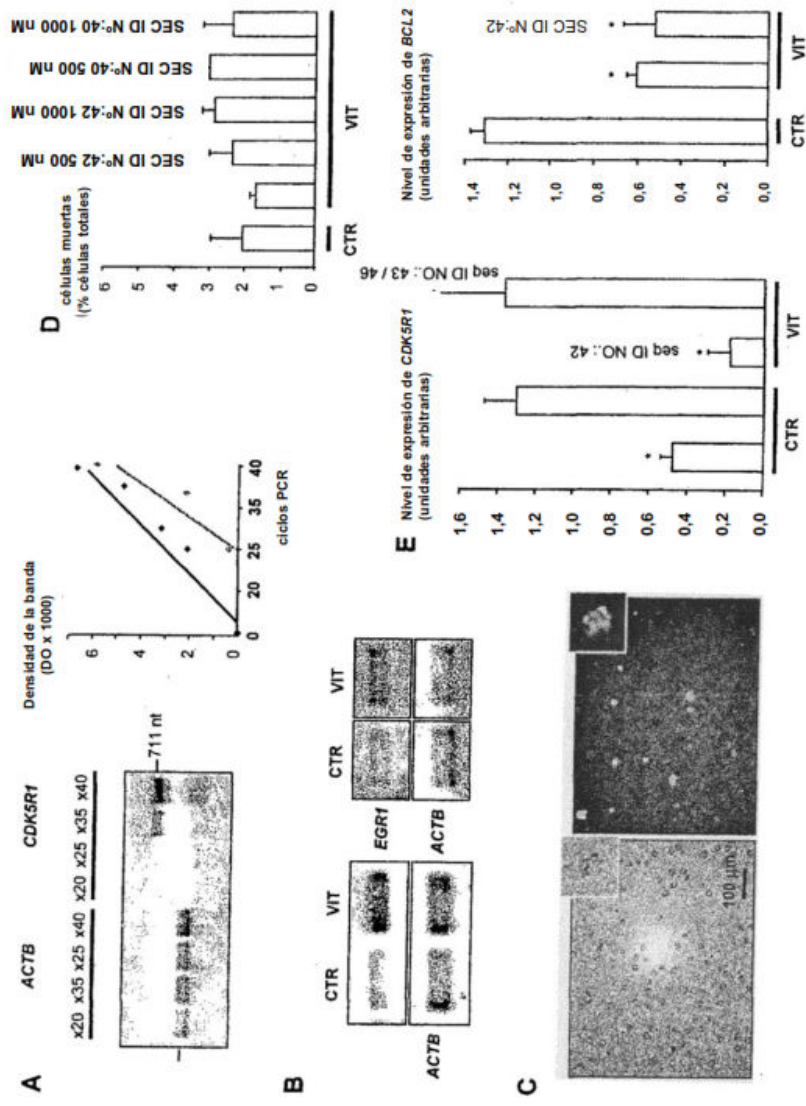


Fig. 3

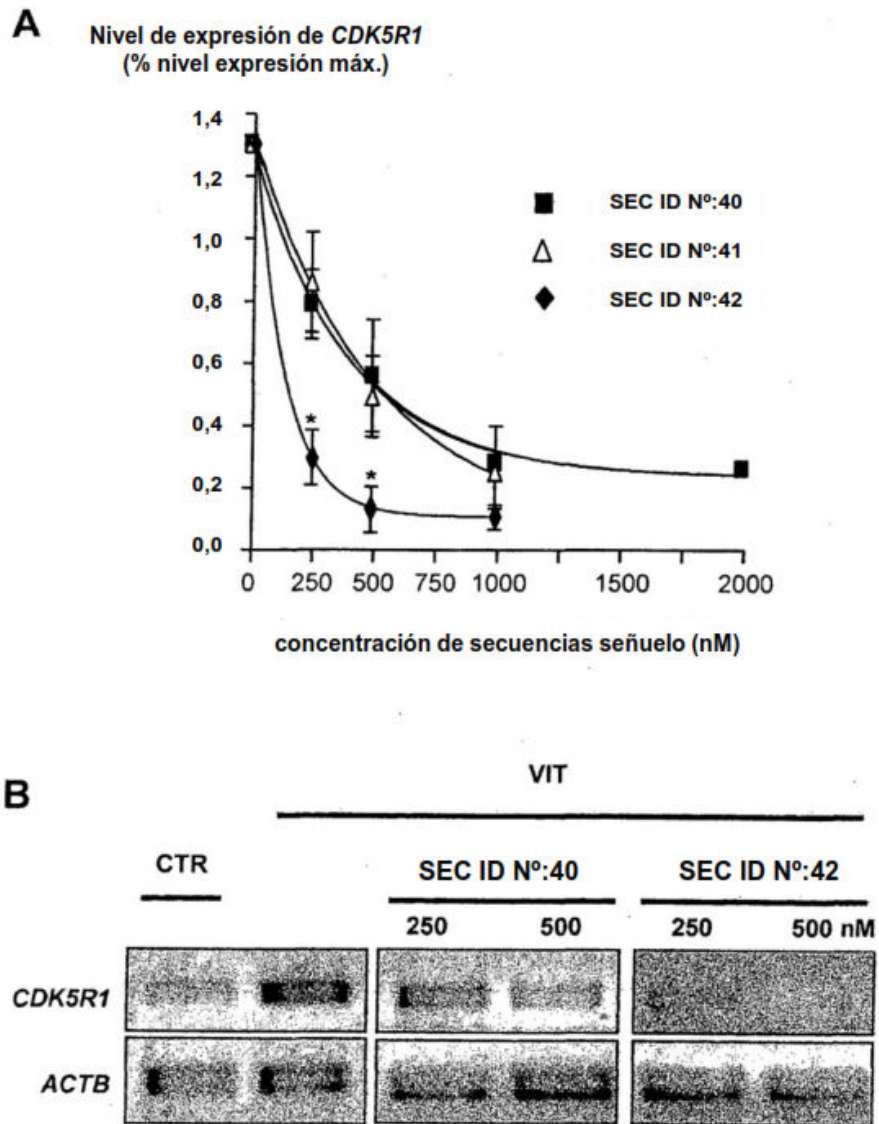


Fig. 4

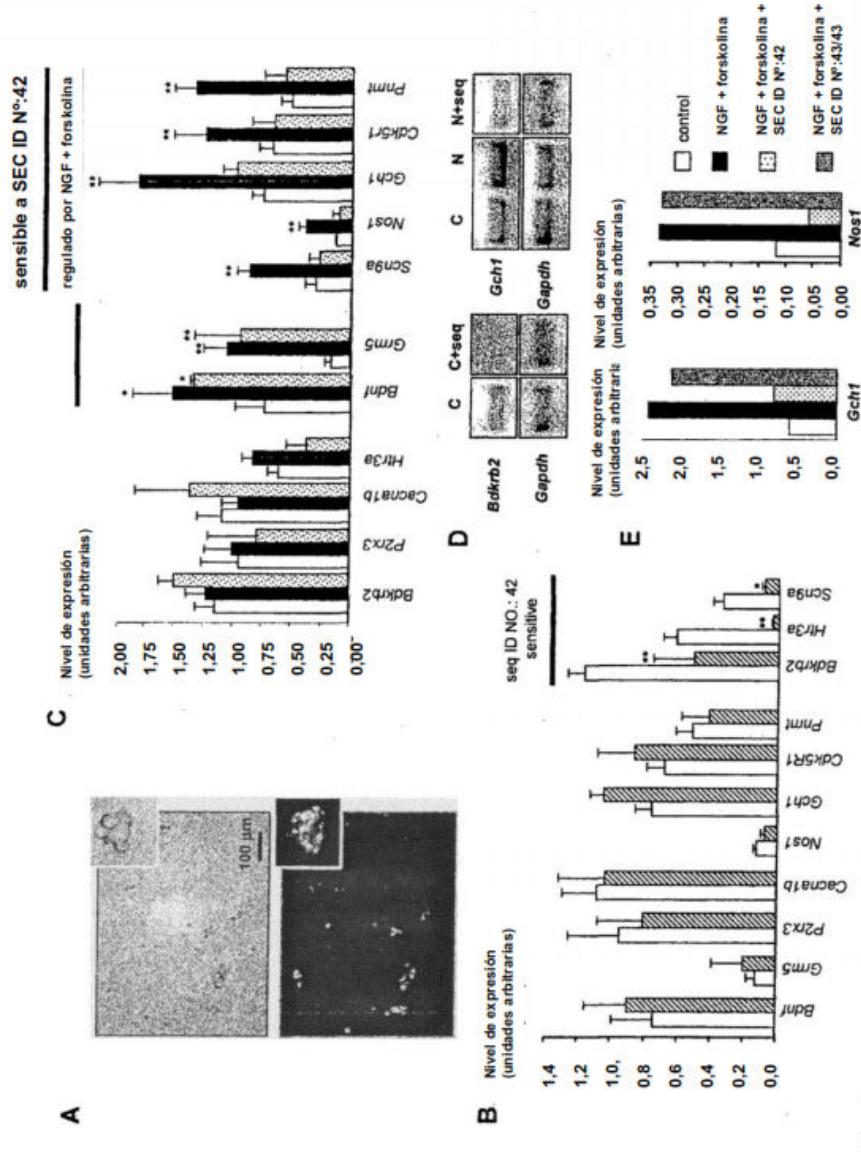


Fig. 5

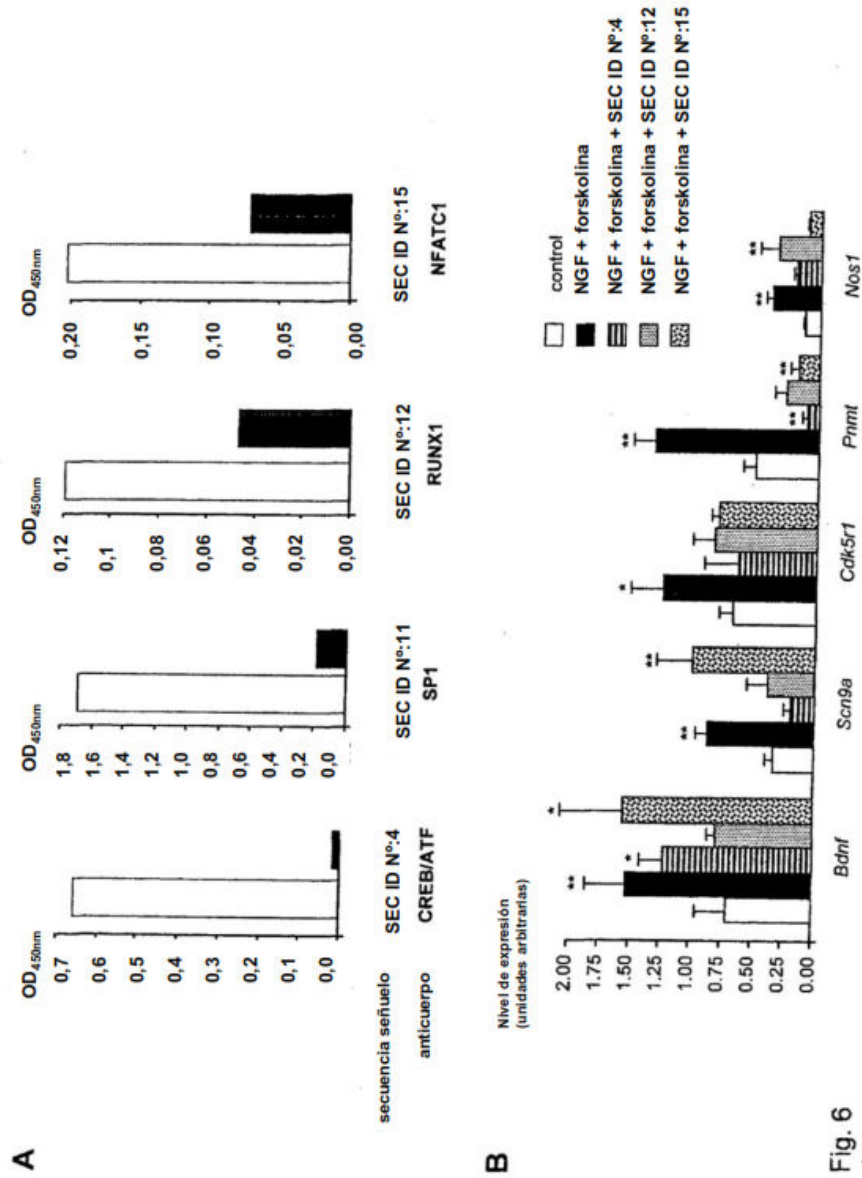


Fig. 6

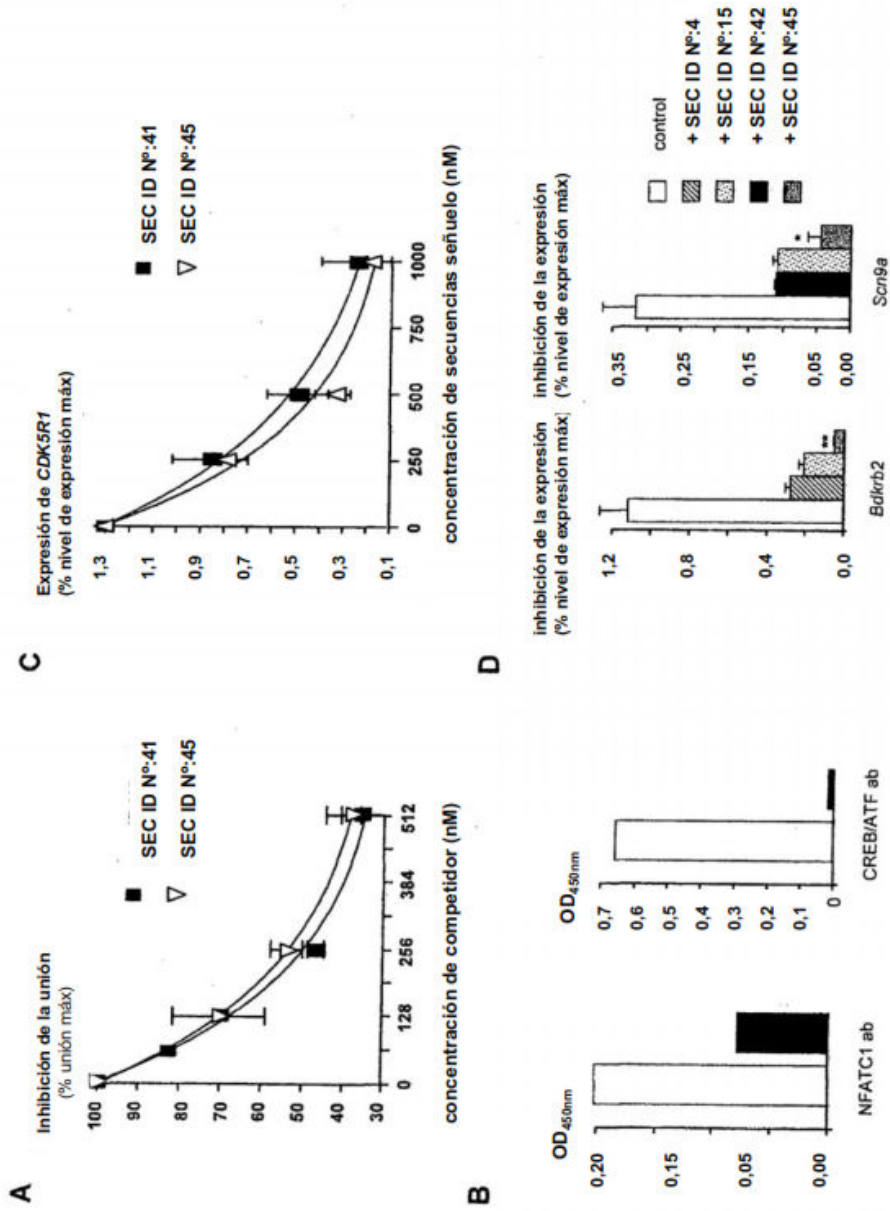


Fig. 7

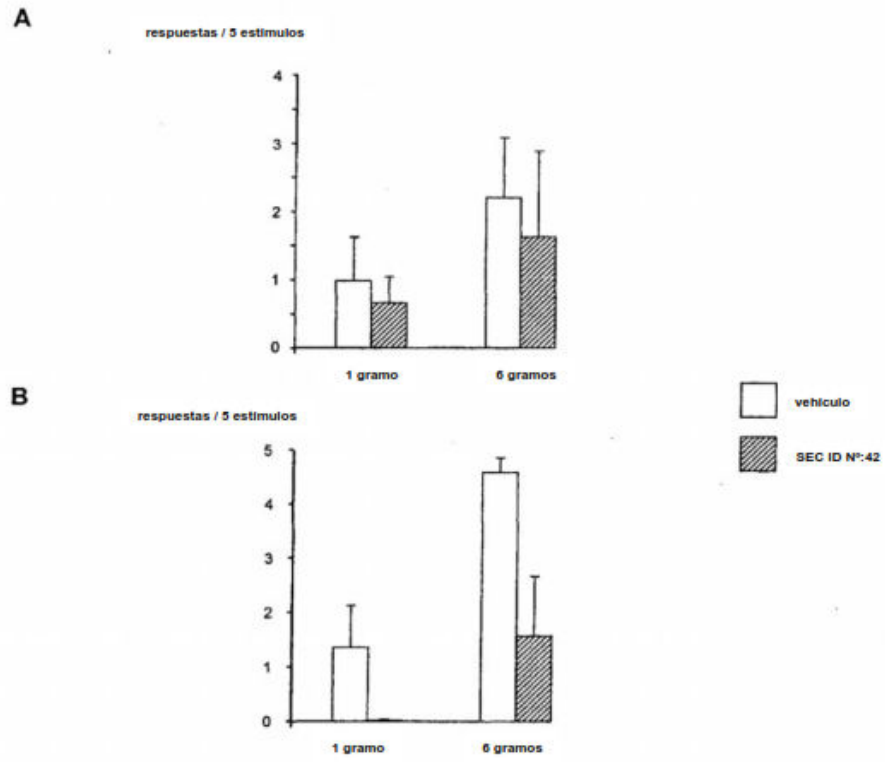


Fig. 8