

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 595 079**

51 Int. Cl.:

C12N 15/113 (2010.01)

A61K 31/712 (2006.01)

A61K 31/713 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.05.2007 E 14163854 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.07.2016 EP 2759596**

54 Título: **Ácido ribonucleico de interferencia corto (ARNip)**

30 Prioridad:

04.05.2006 GB 0608838

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

27.12.2016

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**NATT, FRANÇOIS JEAN-CHARLES;
BILLY, ERIC;
HUNZIKER, JUERG y
SCHNELL, CHRISTIAN**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 595 079 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

Ácido ribonucleico de interferencia corto (ARNip)

5 Antecedentes:

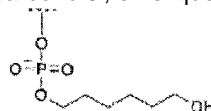
La interferencia de ARN descubierta inicialmente en plantas como silenciamiento génico post-transcripcional (PTGS, *Post-Transcriptional Gene Silencing*), es un mecanismo muy conservado desencadenado por ARN bicatenario (ARNbc) y capaz de regular negativamente la transcripción de genes homólogos al ARNbc¹. El ARNbc se procesa en primer lugar por Dicer en dobles cadenas cortas de 21-23 nt, denominadas ARN de interferencia cortos (ARNip)². Incorporados en complejo de silenciamiento inducido por ARN (SIRC) son capaces de mediar en el silenciamiento génico mediante escisión del ARNm diana en el centro de la región de homología por Argonauta 2, un componente de SIRC³. En el 2001, Elbashir *et al*⁴ demostraron que la introducción directa de ARNip sintéticos mediaría en el silenciamiento génico de interferencia por ARN en drosophila pero también en células de mamífero. Desde entonces, el silenciamiento génico mediado por ARNip se ha convertido en una herramienta de biología molecular potente y ampliamente usada tanto en identificación de diana como en estudios de validación de diana. El documento US2004/0219671 se refiere a moléculas de ácido nucleico de interferencia corto (ANip), ARN de interferencia corto (ARNip), ARN bicatenario (ARNbc), micro-ARN (miARN), y ARN en horquilla corto (ARNhp) capaces de mediar en la interferencia de ARN (iARN) contra la expresión y/o actividad génica de SNCA. Las moléculas tienen aplicaciones potenciales en el diagnóstico y tratamiento de enfermedad de Parkinson y otras enfermedades o afecciones que responden a la modulación de la expresión o actividad de PARK1 (SNCA), PARK2, PARK7 y/o PARK5.

El uso de ARNip para silenciamiento génico en estudios animales se ha descrito en una cantidad limitada de modelos animales. Se suministraron ARNip no modificados localmente en el ojo⁵, por vía intratecal o por vía intracerebelar en el sistema nervioso central⁶, y por vía intranasal para la inhibición de virus respiratorios⁷. También se ha estudiado inyección en la vena de la cola hidrodinámica intravenosa de ARNip no modificados. Este enfoque permite un rápido suministro, principalmente al hígado⁸. Se ha presentado un número muy limitado de estudios sobre la administración sistémica de ARNip no modificados. Duxbury *et al*⁹ administraron por vía intravenosa ARNip no modificados que dirigían quinasa de adhesión focal a un modelo de ratones de xenoinjerto de tumor ortotópico, y observaron una inhibición de crecimiento tumoral, así como quimiosensibilización a gemcitabina. Soutscheck *et al* presentó el uso sistémico de ARNip altamente modificados químicamente para el silenciamiento endógeno de apolipoproteína B. La administración intraperitoneal de la mayoría de ARNip anti-ApoB a la alta dosis de 50 mg/kg redujo el nivel de proteína ApoB y concentración de lipoproteína¹⁰. A pesar de estos ejemplos, el uso *in vivo* de ARNip tras el suministro sistémico requiere mejoras para hacer esa tecnología ampliamente aplicable para validación de dianas o aplicaciones terapéuticas. De hecho, los ARNip no modificados se someten a digestión enzimática, principalmente por nucleasas abundantes en el torrente sanguíneo. Para mejorar las propiedades farmacológicas de ARNip varios grupos investigaron la modificación química de estos reactivos. Por ejemplo, Shaw J-P *et al* (Nucleic Acids Research, Vol. 19, nº. 4, página 747-750) desvelan desoxioligonucleótidos modificados estables frente a la degradación de exonucleasa en suero. Aunque los enfoques descritos son muy diferentes entre sí y aunque aún no se ha realizado ningún estudio sistemático, una visión de conjunto de los resultados permite determinar la tolerancia de ARNip a modificaciones químicas. Se han investigado varias químicas, tales como fosforotioatos¹¹ o boranofosfatos¹², 2'-O-Metil¹³, 2'-O-alilo¹⁴, 2'-metoxietil (MOE) y 2'-desoxifluoronucleótidos¹⁵ o ácidos nucleicos bloqueados (LNA)¹⁶. Estos estudios destacaron que la tolerancia para modificación no es solamente dependiente de química, sino también dependiente de posición.

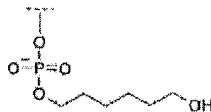
La presente invención proporciona un ARNip modificado mínimamente con propiedades farmacológicas mejoradas. Los ARNip modificados mínimamente son ARN bicatenarios de 19 pb modificados en el extremo 3' de cada cadena para evitar la digestión con 3'-exonucleasa: el saliente de 3'-didesoxinucleótido de ARNip 21-nt se ha reemplazado con un resto de 3' -hidroxipropil fosfodiéster y la modificación de los dos primeros nucleótidos formadores de pares de bases en el extremo 3' de cada cadena potencia adicionalmente la estabilidad del suero. Aplicado por vía intraperitoneal o por vía oral a ratones adultos, los ARNip modificados presentaron mayor potencia en un modelo de angiogénesis inducida por factor de crecimiento que se correlaciona con su estabilidad en suero aumentada.

Sumario:

En un aspecto, la presente invención proporciona un ácido ribonucleico de interferencia corto (ARNip), comprendiendo dicho ARNip dos cadenas de ARN separadas que son complementarias entre sí sobre al menos 15 nucleótidos, en el que cada cadena es de 49 nucleótidos o menos, y en el que el extremo 3' terminal de al menos una cadena comprende una modificación en el carbono 3', en el que la modificación es:



En una realización, ambas cadenas comprenden una modificación en el carbono 3', en el que la modificación es:



- 5 En otra realización, los primeros dos nucleótidos formadores de pares de bases en el extremo 3' de cada cadena están modificados.
- En otra realización, los primeros dos nucleótidos que forman pares de bases en el extremo 3' de cada cadena son restos de 2'-metoxietil ribonucleótido.
- 10 En otra realización, los primeros dos nucleótidos que forman pares de bases en el extremo 3' de cada cadena se modifican, en los que cada nucleótido modificado se selecciona de entre nucleótidos que tienen un enlace internucleosídico modificado seleccionado de entre enlaces fosforotioato, fosforoditioato, fosforamidato, boranofosfonoato y amida.
- 15 En otra realización, las dos cadenas de ARN son complementarias entre sí a lo largo de al menos 19 nucleótidos.
- En otra realización, cada cadena es de 19 nucleótidos.
- En otra realización, un extremo del ARNip es romo.
- 20 En otra realización, ambos extremos del ARNip son romos.
- En otra realización, las dos cadenas son completamente complementarias entre sí a lo largo de 19 nucleótidos y en las que el ARNip tiene extremos romos.
- 25 En otra realización, se modifica al menos un nucleótido adicional.
- En otra realización, dicho ARNip comprende un saliente de 1 a 6 nucleótidos en al menos uno del extremo 5' o el extremo 3'.
- 30 En otro aspecto, el ARNip contiene al menos una cadena que es complementaria a lo largo de al menos 15 nucleótidos con el ARNm o pre-ARNm de VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR3, Tie2, bFGFR, IL8RA, IL8RB, Fas o IGF2R.
- 35 En otro aspecto, el ARNip contiene al menos una cadena que comprende una secuencia seleccionada de SEQ ID NO 1 - 900.
- En otro aspecto, el ARNip se selecciona del grupo que consiste en SEQ ID NO 901-930.
- 40 En otro aspecto, el ARNip tiene una estabilidad en un ensayo de ácido gástrico convencional que es mayor que un ARNip no modificado con la misma secuencia de nucleótidos.
- En otro aspecto, el ARNip tiene una estabilidad en un ensayo de ácido gástrico convencional que es mayor o igual a 50 % después de 30 minutos de exposición.
- 45 En otro aspecto, el ARNip tiene una estabilidad en un ensayo de suero convencional mayor que ARNip no modificado.
- En otro aspecto, el ARNip tiene una estabilidad en un ensayo de suero convencional que es mayor o igual a 50 % después de 30 minutos de exposición.
- 50 En otro aspecto, el ARNip tiene una estabilidad en un ensayo de lavado intestinal convencional que es mayor que el ARNip no modificado.
- 55 En otro aspecto, el ARNip tiene una biodisponibilidad oral potenciada en comparación con un ARNip no modificado de la misma secuencia de nucleótidos.
- En un aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un ARNip con una cualquiera o más de las propiedades anteriores.
- 60 En otro aspecto, la invención proporciona un ARNip con una cualquiera o más de las propiedades anteriores para su uso como medicamento.

En una realización, el medicamento es para administración por vía oral, por vía tópica, por vía parenteral, por inhalación o pulverización, o por vía rectal, o por técnica percutánea, subcutánea, intravascular, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intratecal o de infusión.

- 5 En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un ARNip con una cualquiera o más de las propiedades anteriores en la preparación de un medicamento para tratar un trastorno angiogénico.

En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un ARNip con una cualquiera o más de las propiedades anteriores para inhibir un proceso angiogénico *in vitro*.

10

Breve descripción de los dibujos:

Figura 1a, 1b, 1c, 1d y 1e: Degradación metabólica de ARNip no modificado pG13-ARNip (ARNip de tipo silvestre en suero de ratón); a-c). Análisis por HPLC-intercambio iónico de ARNip no modificados después de incubación en suero de ratón durante 0', 30' y 180'; Después de 30' de incubación a 37 °C, se aisló un pico principal en el HPLC de intercambio iónico y se reinyectó en CL-EM, d) tabla de pesos moleculares detectados y sus asignaciones; e) espectro de IEN-EM.

15

Figura 2: Ilustración de cuatro formatos de ARN bicatenario: ARNip de tipo silvestre (o no modificado). ARNip MOE o/h, ARNip C3 y ARNip C3-MOE.

20

Figura 3: Estabilidad de ARNip en 3 formatos diferentes en ácido gástrico de ratón. Las muestras se incubaron a 37 °C en ácido gástrico de ratón a una concentración 2 micromolar. La desaparición del compuesto parental se siguió durante un periodo de 2-6 horas cuantificando la banda del compuesto parental.

Carril 1-7: ARNip de tipo silvestre en ácido gástrico t = 0, 5, 10, 15, 30, 60 y 120 min

Carril 8: escalera de ARNbc (30, 21, 19, 16, 13, 10 pb)

25

Carril 9-15: ARNip C3 en ácido gástrico a t=0, 5, 10, 15, 30, 60 y 120 min

Carril 16: escalera de ARNbc (30, 21, 19, 16, 13, 10 pb)

Carril 17-24: ARNip C3-MOE en ácido gástrico a t=0, 5, 10, 15, 30, 60 y 120 min

Figura 4: Estabilidad de ARNip en 4 formatos diferentes en lavado intestinal. Las muestras se incubaron a 37 °C en microsomas hepáticos a una concentración 5 micromolar.

30

(De izquierda a derecha)

Carril 1: escalera de ARNbc (30, 21, 19, 16, 13, 10 pb)

Carril 2-7: ARNip de tipo silvestre en lavado intestinal a t=0, 15, 30, 60, 180 y 360 min

Carril 8-13: ARNip moe o/h en lavado intestinal a t=0, 15, 30, 60, 180 y 360 min

Carril 14-19: ARNip C3 en lavado intestinal a t=0, 15, 30, 60, 180 y 360 min

35

Carril 20-25: ARNip C3-MOE en lavado intestinal a t=0, 15, 30, 60, 180 y 360 min

Figura 5: Estabilidad de ARNip en 4 formatos diferentes en microsomas hepáticos. Las muestras se incubaron a 37 °C en líquido intestinal de lavado intestinal de rata a una concentración 2 micromolar.

(De izquierda a derecha)

Carril 1: bc

40

Figura 6: Estabilidad de ARNip en 4 formatos diferentes en suero de ratón. Las muestras se incubaron a 37 °C en suero de ratón a una concentración 2 micromolar. La desaparición del compuesto parental se siguió durante un periodo de 6 horas codificando la banda de compuesto parental.

(De izquierda a derecha)

Carril 1: escalera de ARNbc (30, 21, 19, 16, 13, 10 pb) escalera de ARN (30, 21, 19, 16, 13, 10 pb)

45

Carril 2: ARNip de tipo silvestre no tratado

Carril 3: ARNip moe o/h no tratado

Carril 4: ARNip C3 no tratado

Carril 5: ARNip C3-MOE no tratado

Carril 6-9: igual que 2-5 en microsomas hepáticos t=0

50

Carril 10-13: igual que 2-5 en microsomas hepáticos t=60'

Carril 14-17: igual que 2-5 en sobrenadante S12 t=0

Carril 18-21: igual que 2-5 en sobrenadante S12 t=60'

Carril 2-7: ARNip de tipo silvestre en suero de ratón a t=0, 15, 30, 60, 180 y 360 min

Carril 8-13: ARNip moe o/h en suero de ratón t=0, 15, 30, 60, 180 y 360 min

55

Carril 14-19: ARNip C3 en suero de ratón t=0, 15, 30, 60, 180 y 360 min

Carril 20-25: ARNip C3-MOE en suero de ratón t=0, 15, 30, 60, 180 y 360 min

Figura 7: Caracterización en células de 3 formatos de ARNip anti-VEGFR2 ARNip (2 secuencias independientes). Se transfectaron ARNip tipo silvestre, ARNip-C3 y ARNip C3-MOE en células MS1 a tres concentraciones (1, 5, 10 nM). Se evaluó la potencia de silenciamiento midiendo el nivel en superficie celular de VEGFR2 por FACS.

60

Figura 8a y 8b: Ensayos *in vivo* de ARNip de tipo silvestre, ARNip C3 y ARNip C3-MOE en un modelo de ratón de "cámara de agar" de angiogénesis inducida por factor de crecimiento. La figura 8a muestra los resultados de controles, ARNip de VEGFR2 no modificado y ARNip de VEGFR2 modificado con C3 a 1, 5 y 25 microgramos por ratón por día. La figura 8b muestra controles, ARNip de VEGFR2 modificado por C3 y de ARNip de VEGFR2 C3-MOE a 0,2, 1 y 5 microgramos por ratón por día. En cada caso se proporcionaron grupos de 2 ARNip anti-VEGFR2 diariamente por vía intraperitoneal durante tres días.

65

Figura 9: Ensayo *in vivo* de ARNip C3-MOE anti-VEGFR2 proporcionado por vía intraperitoneal (i.p.) en un modelo

de ratón de tumor de melanoma de homoinjerto B16 a 5 y 20 microgramos por ratón por día. La figura 9a muestra que el tratamiento i.p. con ARNip de VEGFR2 modificado reduce significativamente el desarrollo tumoral. La figura 9b también muestra que la inyección i.p. de ARNip VEGFR2 a 20 µg por ratón da como resultado inhibición significativa de crecimiento tumoral.

5 Figura 10: Ensayo *in vivo* de ARNip C3-MOE en un modelo de ratón de angiogénesis inducida por factor de crecimiento. Se proporcionaron ARNip anti-VEGFR2 diariamente por vía oral durante tres días a 20 microgramos por ratón por día.

10 Figura 11: Ensayo *in vivo* de ARNip C3-MOE en un modelo de ratón de angiogénesis inducida por factor de crecimiento. Se proporcionaron ARNip anti-Tie2 diariamente por vía intraperitoneal (1 y 0,2 microgramos por ratón por día) o por vía oral (20 y 5 microgramos por ratón por día) durante tres días. Figura 11a: peso de tejido escindido; Figura 11b: supresión de proteína Tie2.

Divulgación detallada de la invención:

15 La presente invención se refiere a composiciones y métodos para tratar trastornos angiogénicos en un mamífero. Específicamente, la invención se refiere a ARN de interferencia pequeño ("ARNip") que puede usarse para tratar trastornos angiogénicos tras la administración oral a un mamífero.

20 Las dianas de angiogénesis en células endoteliales vasculares incluyen las siguientes dianas/genes: VEGFR-1 (GenBank n.º de referencia AF06365); VEGFR-2 (GenBank n.º de referencia AF063658); VEGFR-3 (GenBank n.º de referencia (NM_002020); Tie2 (TEK) (GenBank n.º de referencia NM_000459); bFGFR (GenBank n.º de referencia M60485); IL8RA (GenBank n.º de referencia L19591); IL8RB (GenBank n.º de referencia L19593); Fas (GenBank n.º de referencia X89101); IGF2R (GenBank n.º de referencia NM_000876).

25 Las moléculas de ARNip de acuerdo con la presente invención median en la interferencia de ARN ("iARN"). El término "iARN" se conoce bien en la técnica y se entiende habitualmente que significa la inhibición de uno o más genes diana en una célula por ARNip con una región que es complementaria del gen diana. Se conocen en la técnica diversos ensayos para ensayar ARNip con respecto a su capacidad para mediar en iARN (véase por ejemplo Elbashir *et al.*, *Methods* 26 (2002), 199-213). El efecto del ARNip de acuerdo con la presente invención en la
30 expresión génica típicamente dará como resultado expresión del gen diana que se inhibe en al menos 10 %, 33 %, 50 %, 90 %, 95 % o 99 % en comparación con una célula no tratada con las moléculas de ARN de acuerdo con la presente invención.

35 "ARNip" o "ácido ribonucleico de interferencia pequeño" de acuerdo con la invención tiene dos significados conocidos en la técnica, incluyendo los siguientes aspectos. El ARNip consiste en dos cadenas de ribonucleótidos que hibridan a lo largo de una región complementaria en condiciones fisiológicas. Las cadenas están separadas, pero pueden unirse por un enlazador molecular en ciertas realizaciones. Los ribonucleótidos individuales pueden ser ribonucleótidos de origen natural no modificados, desoxiribonucleótidos de origen natural no modificados o pueden modificarse químicamente o ser sintéticos como se describe en otra parte en el presente documento.

40 Las moléculas de ARNip de acuerdo con la presente invención comprenden una región bicatenaria que es sustancialmente idéntica a una región ARNm del gen diana. Una región con 100 % de identidad con la secuencia correspondiente del gen diana es adecuada. Este estado se denomina "completamente complementario". Sin embargo, la región puede contener también uno, dos o tres desapareamientos en comparación con la región
45 correspondiente del gen diana, dependiendo de la longitud de la región del ARNm al que se dirige, y como tal puede no ser completamente complementaria. En una realización, las moléculas de ARN de la presente invención se dirigen específicamente a un gen dado. Para dirigirse solamente al ARNm deseado, el reactivo de ARNip puede tener 100 % de homología con el ARNm diana y al menos 2 nucleótidos desapareados con todos los otros genes
50 presentes en la célula o el organismo. Se conocen en la técnica métodos para analizar e identificar ARNip con suficiente identidad de secuencia para inhibir eficazmente la expresión una secuencia diana específica. La identidad de secuencia puede optimizarse por comparación de secuencias y algoritmos de alineamiento conocidos en la técnica (véase Gribskov y Devereux, *Sequence Analysis Primer*, Stockton Press, 1991, y referencias citadas en la misma) y calculando el porcentaje de diferencia entre las secuencias de nucleótidos, por ejemplo, mediante el algoritmo Smith-Waterman como se implementa en el programa de software BESTFIT usando parámetros por
55 detecto (por ejemplo, University of Wisconsin Genetic Computing Group).

Otro factor que afecta a la eficacia del reactivo de iARN es la región diana del gen diana. La región de un gen diana eficaz para la inhibición por el reactivo de iARN puede determinarse por experimentación. Una región diana de ARNm adecuada sería la región codificante. También son adecuadas regiones no traducidas, tales como la 5'-UTR,
60 la 3'-UTR, y puntos de unión de corte y empalme. Por ejemplo, pueden realizarse para este fin ensayos de transfección como se describen en Elbashir S.M. *et al.*, 2001 *EMBO J.*, 20, 6877-6888. Existen varios otros ensayos y métodos adecuados en la técnica que se conocen bien por los expertos en la materia.

La longitud de la región del ARNip complementario de la diana, de acuerdo con la presente invención, puede ser de
65 10 a 100 nucleótidos, 12 a 25 nucleótidos, 14 a 22 nucleótidos o 15, 16, 17 o 18 nucleótidos. Cuando hay desapareamientos con la región diana correspondiente, se requiere en general que la longitud de la región

complementaria sea algo más larga.

Debido a que el ARNip puede portar extremos salientes (que pueden ser o no complementarios de la diana) o nucleótidos adicionales complementarios consigo mismos, pero no el gen diana, la longitud total de cada cadena separada de ARNip puede ser de 10 a 100 nucleótidos, 15 a 49 nucleótidos, 17 a 30 nucleótidos o 19 a 25 nucleótidos.

La expresión "cada cadena es de 49 nucleótidos o menos" significa el número total de nucleótidos consecutivos en la cadena, incluyendo todos los nucleótidos modificados o no modificados, pero sin incluir ningún resto químico que pueda añadirse al extremo 3' o 5' de la cadena. No se cuentan restos químicos cortos insertados en la cadena, pero no se considera un enlazador químico diseñado para unir dos cadenas separadas para crear nucleótidos consecutivos.

La expresión "un saliente de 1 a 6 nucleótidos en al menos uno del extremo 5' o extremo 3'" se refiere a la arquitectura del ARNip complementario que se forma a partir de dos cadenas separadas en condiciones fisiológicas. Si los nucleótidos terminales son parte de la región bicatenaria de del ARNip, se considera que el ARNip tiene extremos romos. Si uno o más nucleótidos están desapareados en un extremo, se crea un saliente. La longitud del saliente se mide por el número de nucleótidos salientes. Los nucleótidos salientes pueden estar en el extremo 5' o 3' de una de las cadenas.

El ARNip de acuerdo con la presente invención confiere una alta estabilidad *in vivo* adecuada para suministro oral incluyendo al menos un nucleótido modificado en al menos una de las cadenas. Por lo tanto, el ARNip de acuerdo con la presente invención contiene al menos un ribonucleótido modificado o no natural. Se presenta una descripción larga de muchas modificaciones químicas en la solicitud de patente de PCT publicada WO 200370918 y no se repetirá aquí. Se exponen modificaciones adecuadas para suministro oral de forma más específica en los ejemplos y la descripción del presente documento. Las modificaciones adecuadas incluyen, pero sin limitación, modificaciones del resto de azúcar (es decir, la posición 2' del resto de azúcar, tal como por 2'-O-(2-metoxietil) o 2'-MOE) (Martin *et al.*, *Helv. Chim. Acta*, 1995, 78, 486-504) es decir, un grupo alcóxialcoxi) o el resto base (es decir, una base no natural o modificada que mantiene la capacidad para emparejarse con otra base específica en una cadena de nucleótidos alternativa). Otras modificaciones incluyen modificaciones denominadas "de cadena principal" incluyendo, pero sin limitación, reemplazar el grupo fosfoéster (que conecta ribonucleótidos adyacentes con, por ejemplo, fosforotioatos, fosforotioatos quirales o fosforoditioatos). Finalmente, las modificaciones finales denominadas en ocasiones en el presente documento recubrimientos 3' o recubrimientos 5' pueden ser significativas. Como se ilustra en la tabla 1, los recubrimientos pueden consistir en la adición sencilla de nucleótidos adicionales, tales como "T-T" que se ha descubierto que confieren estabilidad en un ARNip. Los recubrimientos pueden consistir en químicas más complejas que se conocen por los expertos en la materia.

Los expertos en la materia conocen bien métodos para la síntesis de ARNip, incluyendo ARNip que contiene al menos un ribonucleótidos modificado o no natural y estos están fácilmente disponibles para ellos. Por ejemplo, se expone una diversidad de químicas sintéticas en las solicitudes de patente de PCT publicadas WO2005021749 y WO200370918. La reacción puede llevarse a cabo en solución o, preferentemente, en fase sólida o mediante el uso de reactivos en soporte polimérico, seguido de combinación de las cadenas de ARN sintetizadas en condiciones en las que se forma una molécula de ARNip, que es capaz de mediar en iARN.

La presente invención proporciona un ARNip que contiene al menos un nucleótido modificado que es adecuado para suministro oral. En términos funcionales esto significa que el ARNip tendrá farmacocinética y biodistribución adecuadas tras la administración oral para conseguir suministro al tejido diana de interés. En particular esto requiere estabilidad en suero, falta de respuesta inmunitaria y comportamiento de tipo farmacológico. Muchas de estas características de ARNip pueden anticiparse basándose en los ensayos de ácido gástrico convencionales y ensayos de suero convencionales desvelados en otra parte en el presente documento.

En otro aspecto, la presente invención proporciona métodos para la inhibición de un gen diana que comprenden introducir en una célula ARNip de acuerdo con la presente invención, que es capaz de inhibir al menos un gen diana por iARN. Además, pueden introducirse más de una especie de ARNip, que son cada una específicas para otra región diana, en una célula al mismo tiempo o secuencialmente.

La presente invención no se limita a ningún tipo de gen o secuencia de nucleótidos diana. Por ejemplo, el gen diana puede ser un gen celular, un gen endógeno, un gen asociado a patógeno, un gen viral o un oncogén. Los genes angiogénicos son particularmente importantes para la invención porque algunos de los ejemplos destacan que el ARNip suministrado por vía oral de la invención puede acumularse en sitios de vasculogénesis, neovascularización o angiogénesis. Un listado actualizado de genes angiogénicos en estos sitios de interés particular para la invención se enumera en AngioDB: base de datos de angiogénesis y moléculas relacionadas con angiogénesis Tae-Kwon Sohn, Eun-Joung Moon¹, Seok-Ki Lee¹, Hwan-Gue Cho² y Kyu-Won Kim³, *Nucleic Acids Research*, 2002, Vol. 30, n.º 1369-371 y en línea en <http://angiodb.snu.ac.kr/>. Se han analizado en detalle y se exponen en otra parte del presente documento genes de particular importancia.

En otro aspecto, la invención también proporciona un kit que comprende reactivos para inhibir la expresión de un gen diana en una célula, en el que dicho kit comprende ARNbc de acuerdo con la presente invención. El kit comprende al menos uno de los reactivos necesarios para llevar a cabo la introducción *in vitro* o *in vivo* del ARNbc de acuerdo con la presente invención para ensayar muestras o sujetos. En una realización preferida, dichos kits también comprenden instrucciones que detallan los procedimientos por los que van a usarse los componentes del kit.

“Tratamiento de un trastorno angiogénico” como se usa en la presente divulgación significa uso de ARNip modificado de la invención en una composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades que implican los procesos fisiológicos y patológicos de neovascularización, vasculogénesis y/o angiogénesis. Como tales, estas composiciones farmacéuticas son útiles para tratar enfermedades, afecciones y trastornos que requieren inhibición de neovascularización, vasculogénesis o angiogénesis, incluyendo pero sin limitación crecimiento de tumores cancerosos y metástasis, neoplasia, neovascularización ocular (incluyendo degeneración macular, retinopatía diabética, retinopatía isquémica, retinopatía del prematuro, neovascularización coroidal), artritis reumatoide, osteoartritis, asma crónica, choque séptico, enfermedades inflamatorias, sinovitis, destrucción de hueso y cartílago, crecimiento de cataratas, formación de osteofitos, osteomielitis, psoriasis, obesidad, hemangioma, sarcoma de Kaposi, aterosclerosis (incluyendo ruptura de placa aterosclerótica), endometriosis, verrugas, exceso de crecimiento de pelo, queloides de cicatrices, edema alérgico, hemorragia uterina disfuncional, quistes foliculares, hiperestimulación ovárica, endometriosis, osteomielitis, procesos inflamatorios e infecciosos (hepatitis, neumonía, glomerulonefritis), asma, pólipos nasales, trasplante, regeneración hepática, leucomalacia, tiroiditis, agrandamiento del tiroides, trastornos linfoproliferativos, tumores malignos hematológicos, malformaciones vasculares y pre-eclampsia.

Como se usa en el presente documento “tratamiento” significa una acción tomada para inhibir o reducir un proceso de una enfermedad, trastorno o afección, para inhibir o reducir un síntoma de una enfermedad, trastorno o afección, o para prevenir profilácticamente la aparición o el desarrollo adicional de una enfermedad, trastorno o afección. “Tratar” es el verbo cognitivo del mismo.

Una dosis eficaz del agente terapéutico de la invención es la dosis requerida para tratar una patología. La dosis eficaz depende del tipo de enfermedad, la composición usada, la vía de administración, el tipo de mamífero que se trate, las características físicas del mamífero específico que se considere, la medicación simultánea y otros factores que reconocerán los expertos en la técnica médica. En general, se administra una cantidad entre 0,1 mg/kg y 100 mg/kg de peso corporal/día de ARNip dependiendo de la potencia. Las moléculas de ácido nucleico de la invención y formulaciones de las mismas pueden administrarse por vía oral, tópica, parenteral, por inhalación o pulverización, o por vía rectal en formulaciones de dosificación unitarias que contienen vehículos, adyuvantes y/o transportadores convencionales, no tóxicos, farmacéuticamente aceptables. El término parenteral como se usa en el presente documento incluye técnicas de inyección percutánea, subcutánea, intravascular (por ejemplo, intravenosa), intramuscular, intraperitoneal o intratecal o de infusión y similares. Además, se proporciona una formulación farmacéutica que comprende una molécula de ácido nucleico de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Una o más moléculas de ácido nucleico de la invención pueden estar presentes en asociación con uno o más vehículos y/o diluyentes y/o adyuvantes no tóxicos farmacéuticamente aceptable, y si se desea otros principios activos. Las composiciones farmacéuticas que contienen moléculas de ácido nucleico de la invención pueden estar en una forma adecuada para uso oral, por ejemplo, como comprimidos, trociscos, grageas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsión, cápsulas duras o blandas o jarabes o elixires.

Pueden prepararse composiciones pretendidas para uso oral de acuerdo con cualquier método conocido de la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes edulcorantes, agentes saporíferos, agentes colorantes o agentes conservantes tales para proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y apetitosas. Los comprimidos contienen el principio activo en mezcla con excipientes no tóxicos farmacéuticamente aceptables que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes; tales como carbonato cálcico, carbonato sódico, lactosa, fosfato cálcico o fosfato sódico; agentes de granulación o disgregación, por ejemplo, almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo, almidón, gelatina o goma arábiga; y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar descubiertos o pueden recubrirse por técnicas conocidas. También pueden presentarse formulaciones para uso oral como cápsulas de gelatina dura en las que el principio activo está mezclado con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato cálcico, fosfato cálcico o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en las que el principio activo está mezclado con agua o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva. Las suspensiones acuosas contienen los materiales activos en una mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas.

La administración oral de las composiciones de la invención incluye todas las técnicas convencionales para administrar sustancias directamente al estómago o el intestino, lo que es más importante por deglución controlada por el sustento de la forma de dosificación, pero también por otros medios mecánicos y asistidos de dicho suministro.

5 Niveles de dosificación del orden de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 140 mg por kilogramo de peso corporal por días son útiles en el tratamiento de las afecciones anteriormente indicadas (de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 7 g por sujeto por día). La cantidad del principio activo que puede combinarse con los materiales de vehículo para producir una única forma de dosificación varía dependiendo del hospedador tratado y el modo particular de administración. Las formas de dosificación unitarias generalmente contienen entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 500 mg de un principio activo. Se entiende que el nivel de dosis específico para cualquier sujeto particular depende de una diversidad de factores incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el momento de administración, la vía de administración y la velocidad de excreción, combinación farmacológica y la gravedad de la enfermedad particular que se somete a terapia.

15 El efecto terapéutico de los agentes terapéuticos de la invención puede potenciarse mediante combinación con otros agentes. Típicamente dichos otros agentes incluirán agentes conocidos para su uso en el tratamiento de enfermedades similares, tales como trastornos angiogénicos. Como alternativa, dichos agentes pueden usarse para reducir los efectos secundarios o efectos no deseados provocados por los agentes terapéuticos de la invención.

20 El ARNip de la invención también tiene usos importantes en investigación. Uno de dichos estudios incluye investigación acerca del proceso angiogénico *in vitro*. Por "proceso angiogénico *in vitro*" se entiende cualquier proceso para estudiar la angiogénesis o vasculogénesis que no emplea un animal completo. Como tales, los métodos *in vitro* o *ex vivo* y ensayos que estudian las etapas del proceso angiogénico que usan marcadores o indicadores de angiogénesis se incluyen por la presente.

Secuencias de nucleótidos de cadenas de ARN

25 Las secuencias de cadena de ARNip identificadas en la tabla 1 se han identificado como secuencias de ARNip adecuadas contra los siguientes dianas: VEGFR-1 (GenBank n.º de referencia AF06365); VEGFR-2 (GenBank n.º de referencia AF063658); VEGFR-3 (GenBank n.º de referencia (NM_002020); Tie2 (TEK) (GenBank n.º de referencia NM_000459); bFGFR (GenBank n.º de referencia M60485); IL8RA (GenBank n.º de referencia L19591); IL8RB (GenBank n.º de referencia L19593); Fas (GenBank n.º número de referencia X89101); IGF2R (GenBank n.º de referencia NM_000876).

Tabla 1: ARNip contra VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, Tie2, bFGFR, IL8RA, IL8RB, Fas, IGF2R humanos

Nombre de la diana	pos	Secuencia guía de ARNip	SEQ ID	Complemento de ARNip	SEQ ID
			NO		NO
VEGFR - 1	173 1	UUAAGAACUUGUUAACUGTG	1	CAGUUAACAAGUUCUUAUAT T	451
VEGFR - 1	102 1	<u>UACGGUUC AAGCACCUGCT</u> G	2	GCAGGUGCUUGAAACCGUAT T	452
VEGFR - 1	120 9	UUUAUGCUCAGCAAGAUUGTA	3	CAAUCUUGCUGAGCAUAAAT T	453
VEGFR - 1	290 4	UUAUCUUCUGAAAGCCGGA G	4	CCGGCUUUCAGGAAGUAAT T	454
VEGFR - 1	136 3	<u>UUGAGGGAUACCAUUGCGG</u> T	5	CGCAUUGGUUACCCUCAAT T	455
VEGFR - 1	115 8	UUGAUAAUUAACGAGUAGCCA	6	GCUACUCGUUAAUUAUCAAT T	456
VEGFR - 1	109 1	UUAACCAUACAACUCCGGCG	7	CCGGAAGUUGUAUGGUUAAT T	457
VEGFR - 1	471	UUAGGUGACGUAACCCGGCA G	8	GCCGGGUUACGUCACCUAAT T	458
VEGFR - 1	275 1	<u>UUGCUCUUGAGGUAGUUGGA</u> G	9	CCAACUACCUC AAGAGCAATT	459
VEGFR - 1	636	UUUGUCUUAUACAAUGCCCA	10	GGCAUUUGUAUAGACAAAT T	460
VEGFR - 1	125 4	UUGACAAUUGAGUGGCAGT G	11	CUGCCACUCUAAUUGUCAAT T	461
VEGFR - 1	237 5	<u>UUAUAAUUGAUAGGUAGUCA</u> G	12	GACUACCUAUCAAUUAUAATT	462
VEGFR - 1	353 6	UUGAGUAUGUAAACCCACUAT	13	AGUGGGUUUACAUACUCAAT T	463
VEGFR - 1	297 1	UUGCAUAGUGAUGGGCUCCT T	14	GGAGCCCAUCACUAUGGAAT T	464

ES 2 595 079 T3

Nombre de la diana	pos	Secuencia guía de ARNip	SEQ ID	Complemento de ARNip	SEQ ID
			NO		NO
VEGFR - 1	177 4	UCUGUUUUAAACUGUCCGCA G	15	GCGGACAGUUAAUAACAGAT T	465
VEGFR - 1	349 4	UUGGGAUGUAGUCUUUACCA T	16	GGUAAAGACUACAUCCCAAT T	466
VEGFR - 1	226 9	UGUUAGAGUGAUCAGCUCCA G	17	GGAGCUGAUCACUCUAACAT T	467
VEGFR - 1	525	UUUCCAUCAGGGAUCAAGTG	18	CUUUGAUCCCUGAUGGAAAT T	468
VEGFR - 1	769	UUGAACUCUCGUGUUAAGG G	19	CUUGAACACGAGAGUUAAT T	469
VEGFR - 1	224 6	UAGACUUGUCCGAGGUUCCT T	20	GGAACCUCGGACAAGUCUAT T	470
VEGFR - 1	732	UUGAGGACAAGAGUAUGGCC T	21	GCCAUACUCUUGUCCUCAAT T	471
VEGFR - 1	381 3	UUACUGGUUACUCUCAAGUC A	22	ACUUGAGAGUAACCAGUAAT T	472
VEGFR - 1	392 5	UUCCAGCUCAGCGUGGUCGT A	23	CGACCACGCUGAGCUGGAAT T	473
VEGFR - 1	141 4	UGCJUUCGGAUUGAUUAUGGT T	24	CCAUAAUCAUUCGGAAGCAT T	474
VEGFR - 1	615	UUGACUGUUGCUUCACAGGT C	25	CCUGUGAAGCAACAGUCAAT T	475
VEGFR - 1	330 0	UCAUCCAUUUGUACUCCUGG G	26	CAGGAGUACAAAUGGAUGAT T	476
VEGFR - 1	284 5	UGGUUUUCUUGCCUUGUUCCA G	27	GGAACAAGGCAAGAAACCAT T	477
VEGFR - 1	280 2	UUAGGCUCCAUGUGUAGUGC T	28	CACUACACAUUGGAGCCUAAT T	478
VEGFR - 1	156 4	UCUAGAGUCAGCCACAACCAA	29	GGUUGUGGCUGACUCUAGAT T	479
VEGFR - 1	115 4	UAAUUAAACGAGUAGCCACGAG	30	CGUGGCUACUCGUUAAUUAT T	480
VEGFR - 1	109 0	<u>UAACCAUACAACUUCGGCGA</u>	31	GCCGGAAGUUGUAUGGUUAT T	481
VEGFR - 1	126 0	<u>UUCACAUUGACAAUAGAGTG</u>	32	CUCUAAUUGUCAUUGUGAAT T	482
VEGFR - 1	353 0	AUGUAAACCCACUAAUUCCTG	33	GGAAUAGUGGGUUUACAUT T	483
VEGFR - 1	117 7	AUCCUCUUCAGUUACGUCCTT	34	GGACGUAAACUGAAGAGGAUT T	484
VEGFR - 1	119 3	UUGUAUAAUUCUGCAUCCT	35	GAUGCAGGGAAUUAACAAT T	485
VEGFR - 1	109 2	UUUAACCAUACAACUUCGGC	36	CGGAAGUUGUAUGGUUAAAT T	486
VEGFR - 1	627	UACAAAUGCCCAUUGACUGTT	37	CAGUCAUUGGGCAUUUGUAT T	487
VEGFR - 1	474	AUGUUAGGUGACGUAACCCG G	38	GGGUUACGUCACCUAACAUT T	488
VEGFR - 1	276 1	UAAGUCACGUUJGCUCUUGA G	39	CAAGAGCAAACGUGACUUAT T	489
VEGFR - 1	275 2	UUUGCUCUUGAGGUAGUUGG A	40	CAACUACCUCAAGAGCAAATT	490
VEGFR - 1	351 6	UUUCCUGUCAGUAUGGCAUT G	41	AUGCCAUACUGACAGGAAAT T	491

ES 2 595 079 T3

Nombre de la diana	pos	Secuencia guía de ARNip	SEQ ID	Complemento de ARNip	SEQ ID
			NO		NO
VEGFR - 1	179 0	UACUGUAGUGCAUUGUUCUG T	42	AGAACAAUGCACUACAGUATT	492
VEGFR - 1	115 5	AUAAUUAACGAGUAGCCACGA	43	GUGGCUACUCGUUAAUUAUT T	493
VEGFR - 1	137 0	UUGUAGGUUGAGGGAUACCA T	44	GGUAUCCCUCAACCUACAAT T	494
VEGFR - 1	222 7	UUGAACAGUGAGGUUAGCUG A	45	AGCAUACCUCACUGUUCAAT T	495
VEGFR - 1	348 1	UUUACCAUCCUGUUGUACATT	46	UGUACAACAGGAUGGUAAAT T	496
VEGFR - 1	126 1	UUUCACAUUGACAAUUGAGAT	47	UCUAAUUGUCAUUGUGAAAT T	497
VEGFR - 1	179 1	AUACUGUAGUGCAUUGUUCT G	48	GAACAAUGCACUACAGUAUT T	498
VEGFR - 1	380 5	UACUCUCAAGUCAUUCUUGAG	49	CAAGAUUGACUUGAGAGUAT T	499
VEGFR - 1	276 4	AAAUAGUCACGUUUGCUCTT	50	GAGCAAACGUGACUUUUUT T	500
VEGFR - 2	617	<u>UAAUAGACUGGUAACUUUCAT</u>	51	GAAAGUUACCAGUCUAUUAT T	501
VEGFR - 2	268 6	<u>UAGAAGGUUGACCACAUUGA</u> G	52	CAAUGUGGUCAACCUUCUAT T	502
VEGFR - 2	561	<u>UAGCUGAUCAUGUAGCUGGG</u> A	53	CCAGCUACAUGAUCAGCUAT T	503
VEGFR - 2	525	<u>UUGCUGUCCCAGGAAUUUCT</u> G	54	GAAUUUCCUGGGACAGCAAT T	504
VEGFR - 2	227 7	<u>AUGAUUUCCAAGUUCGUCUTT</u>	55	AGACGAACUUGGAAAUCAUT T	505
VEGFR - 2	395	<u>UAAUGUACACGACUCCAUGTT</u>	56	CAUGGAGUCGUGUACAUUAT T	506
VEGFR - 2	241 0	UUCAUCUGGAUCCAUGACGAT	57	CGUCAUGGAUCCAGAUGAAT T	507
VEGFR - 2	200 7	UGAUUCUCCAGGUUCCUGT G	58	CAGGAAACCUGGAGAAUCAT T	508
VEGFR - 2	132 3	UAGACCGUACAUGUCAGCGTT	59	CGCUGACAUGUACGGUCUAT T	509
VEGFR - 2	338 2	UUCUGGUGUAGUAUAAUCAG G	60	UGAUUAUACUACACCAGAATT	510
VEGFR - 2	307 8	UUUCGUGCCGCCAGGUCCCT G	61	GGGACCUGGCGGCACGAAAT T	511
VEGFR - 2	143 2	UUCUUCACAAGGGUAUGGGT T	62	CCCAUACCCUUGUGAAGAAT T	512
VEGFR - 2	181 7	UCAAUUUCCAAGAGUAUCCA	63	GAUACUCUUUGGAAAUUGAT T	513
VEGFR - 2	688	UAGUUCAAUCCAUGAGACG G	64	GUCUCAUGGAAUUGAACUAT T	514
VEGFR - 2	231 0	AACAUGGCAAUCACCGCCGTG	65	CGGCGGUGAUUGCCAUGUUT T	515
VEGFR - 2	213 0	UCCUUCAAUACAAUGCCUGAG	66	CAGGCAUUGUAUUGAAGGAT T	516
VEGFR - 2	799	UACAAGUUUCUUAUGCUGATG	67	UCAGCAUAAGAAACUUGUAT T	517
VEGFR - 2	352 3	UGAUUUCGGAAGAACAUGTA	68	CAUUGUUCUCCGUAUUCAT T	518
VEGFR - 2	184 3	UGUGCUAUUAGAGAACAUGG T	69	CAUGUUCUCUAAUAGCACAT T	519

ES 2 595 079 T3

Nombre de la diana	pos	Secuencia guía de ARNip	SEQ ID	Complemento de ARNip	SEQ ID
			NO		NO
VEGFR - 2	294 1	UUCUACAUCACUGAGGGACTT	70	GUCCUCAGUGAUGUAGAAT T	520
VEGFR - 2	208 8	UCUUUAAACCACAUGAUCUGT	71	AGAUCAUGUGGUUUAAAGAT T	521
VEGFR - 2	472	UCUUGCACAAAGUGACACGTT	72	CGUGUCACUUUGUGCAAGAT T	522
VEGFR - 2	180	UGAUUUAUUGGGCCAAAGCCA G	73	GGCUUUGGCCCAAUAUCAT T	523
VEGFR - 2	156 8	AUUUGUACAAAGCUGACACAT	74	GUGUCAGCUUUGUACAAAUT T	524
VEGFR - 2	314 1	UAAUAUCCCGGGCCAAGCCA	75	GCUUGGCCCGGGAUUAUUAT T	525
VEGFR - 2	376 9	AACCAUACCACUGUCCGUCTG	76	GACGGACAGUGGUUUGGUUT T	526
VEGFR - 2	392 0	UGUCAUCGGAGUGAUUCCG G	77	GGAUUACACUCCGAUGACAT T	527
VEGFR - 2	171 8	UCUCAACGUAGAUCUGUCTG	78	GACAGAUCUACGUUUGAGAT T	528
VEGFR - 2	291 9	UCCUCCACAAAUCCAGAGCTG	79	GCUCUGGAUUUGUGGAGGAT T	529
VEGFR - 2	324	UAAUAGACCGAGGCCAAGUCA	80	ACUUGGCCUCGGUCAUUUAT T	530
VEGFR - 2	105 0	UAACCAAGGUACUUCGCAGG G	81	CUGCGAAGUACCUUGGUUAT T	531
VEGFR - 2	56	UAGGCAAACCCACAGAGGCG G	82	GCCUCUGUGGGUUUGCCUAT T	532
VEGFR - 2	245 3	UGGCAUCAUAAGGCAGUCGTT	83	CGACUGCCUUAUGAUGCCAT T	533
VEGFR - 2	130 3	UUGAGUGGUGCCGUACUGGT A	84	CCAGUACGGCACCACUCAAT T	534
VEGFR - 2	181 3	UUUCCAAAGAGUAUCCAAGTT	85	CUUGGAUACUCUUUGGAAAT T	535
VEGFR - 2	201 5	UUGUCGUCUGAUUCUCCAGG T	86	CUGGAGAAUCAGACGACAAT T	536
VEGFR - 2	308 8	UAAGAGGAUAUUUCGUGCCG C	87	GGCACGAAUAUCCUCUUAT T	537
VEGFR - 2	625	UAUGUACAUAUAGACUGGTA	88	CCAGUCUAUUAUGUACAUAT T	538
VEGFR - 2	800	UUACAAGUUUCUUAUGCUGAT	89	CAGCAUAAGAAACUUGUAATT	539
VEGFR - 2	811	UAGGUCUCGGUUUACAAGUTT	90	ACUUGUAAACCGAGACCUAT T	540
VEGFR - 2	812	UUAGGUCUCGGUUUACAAGTT	91	CUUGUAAACCGAGACCUAAT T	541
VEGFR - 2	309 3	UCCGAUAAGAGGAUAUUUCGT	92	GAAUAUCCUCUUAUCGGAT T	542
VEGFR - 2	801	UUUACAAGUUUCUUAUGCUG A	93	AGCAUAAGAAACUUGUAAATT	543
VEGFR - 2	200 9	UCUGAUUCUCCAGGUUUCCT G	94	GGAAACCUGGAGAAUCAGAT T	544
VEGFR - 2	212 7	UUCAAUACA AUGCCUGAGUCT	95	ACUCAGGCAUUGUAUUGAAT T	545
VEGFR - 2	158 5	UUUGUUGACCGCUUCACAUTT	96	AUGUGAAGCGGUCAACAAAT T	546
VEGFR - 2	562	AUAGCUGAUGAUGUAGCUGG G	97	CAGCUACAUGAUCAGCUAUT T	547

ES 2 595 079 T3

Nombre de la diana	pos	Secuencia guía de ARNip	SEQ ID	Complemento de ARNip	SEQ ID
			NO		NO
VEGFR - 2	390 6	UAUCCGGACUGGUAGCCGCT T	98	GCGGCUACCAGUCCGGAUAT T	548
VEGFR - 2	131 6	UACAUGUCAGCGUUUGAGUG G	99	ACUCAAACGCUGACAUGUAT T	549
VEGFR - 2	352 0	UAUCGGAAGAACAUGUAGTC	100	CUACAUUGUUCUCCGAUAT T	550
VEGFR - 3	453	<u>UUCUGUUGACCAAGAGCGT</u> G	101	CGCUCUUGGUACAACAGGAAT T	551
VEGFR - 3	269 4	<u>UUGAGCUCCGACAUCAGCGC</u> G	102	CGCUGAUGUCGGAGCUCAAT T	552
VEGFR - 3	168 9	<u>UUGGAUUCGAUGGUGAAGCC</u> G	103	GCUUCACCAUCGAAUCCAAT T	553
VEGFR - 3	988	<u>UUCAUGCACAAUGACCUCCGT</u>	104	CGAGGUCAUUGUGCAUGAAT T	554
VEGFR - 3	437 4	<u>UUACCAAGGAAUAUCGGCG</u> G	105	GCCGAUUAUCCUUGGUAT T	555
VEGFR - 3	214 2	<u>UCUUUGUACCACACGAUGCT</u> G	106	GCAUCGUGUGGUACAAAGAT T	556
VEGFR - 3	183 3	<u>UUGCAGUCGAGCAGAAGCGG</u> G	107	CGCUUCUGCUCGACUGCAAT T	557
VEGFR - 3	390 3	UUCAGCUACCUGAAGCCGCTT	108	GCGGCUUCAGGUAGCUGAAT T	558
VEGFR - 3	327 3	UACACCUUGUCGAAGAUGCTT	109	GCAUCUUCGACAAGGUGUAT T	559
VEGFR - 3	110 7	<u>UACCACUGGAACUCGGGCGG</u> G	110	CGCCCAGAUCCAGUGGUAT T	560
VEGFR - 3	336	UAGCAGACGUAGCUGCCUGT G	111	CAGGCAGCUACGUCUGCUAT T	561
VEGFR - 3	260 7	<u>UUGUGGAUGCCGAAAGCGGA</u> G	112	CCGCUUUCGGCAUCCACAAT T	562
VEGFR - 3	155 6	UCACAGUCUUAUUCUUUCCT	113	GGAAAGAAUAAGACUGUGAT T	563
VEGFR - 3	108	UCCGUGAUGUUAAGGUCGG G	114	CGACCUUGAACAUACGGAT T	564
VEGFR - 3	195 4	AUAGUGGCCUCGUGCUCGG G	115	CGAGCACGAGGGCCACUAUT T	565
VEGFR - 3	210 0	AAGCACUGCAUCUCCAGCGA G	116	CGCUGGAGAUGCAGUGCUUT T	566
VEGFR - 3	693	UCAUAGAGCUCGUUGCCUGT G	117	CAGGCAACGAGCUCUAUGAT T	567
VEGFR - 3	233 7	AGGAUCACGAUCUCCAUGCT G	118	GCAUGGAGAUCGUGAUCCUT T	568
VEGFR - 3	205 4	UCAAGUUCUGCGUGAGCCGA G	119	CGGCUACGCAGAACUUGAT T	569
VEGFR - 3	860	UCUGUUGGGAGCGUCGUCG G	120	GAGCGACGCUCCCAACAGAT T	570
VEGFR - 3	243 6	UAGCCCGUCUUGAUGUCUGC G	121	CAGACAUCAAGACGGGCUAT T	571
VEGFR - 3	375 9	UUCAUCCUGGAGGAACCACG G	122	GUGGUUCCUCCAGGAUGAAT T	572
VEGFR - 3	288	AACACCUUGCAGUAGGGCCT G	123	GGCCCUACUGCAAGGUGUUT T	573
VEGFR - 3	148 5	UGCGUGGUCACCGCCCUCCA G	124	GGAGGGCGGUGACCACGCAT T	574

ES 2 595 079 T3

Nombre de la diana	pos	Secuencia guía de ARNip	SEQ ID	Complemento de ARNip	SEQ ID
			NO		NO
VEGFR - 3	250 2	UCGUAGGACAGGUAAUUCGCA T	125	GCGAAUACCUUGUCCUACGAT T	575
VEGFR - 3	925	AUACGAGCCCAGGUCGUGCT G	126	GCACGACCUGGGCUCGUAUT T	576
VEGFR - 3	426	UUGUUGAUGAAUGGCUGCUC A	127	AGCAGCCAUUCAUCAACAATT	577
VEGFR - 3	318 9	UAGAUGUCCCCGGGCAAGGCC A	128	GCCUUGCCCCGGGACAUCUAT T	578
VEGFR - 3	227 4	UUGACGCAGCCCUUGGGUCT G	129	GACCCAAGGGCUGCGUCAAT T	579
VEGFR - 3	219 6	UUCUGGUUGGAGUCCGCCAA G	130	UGGCGGACUCCAACCAGAAT T	580
VEGFR - 3	201 9	UGCACCGACAGGUACUUCUT G	131	AGAAGUACCUUGUCGGUGCAT T	581
VEGFR - 3	360	AUGCGUGCCUUGAUGUACUT G	132	AGUACAUAAGGCACGCAUT T	582
VEGFR - 3	175 5	UACUUGUAGCUGUCGGCUUG G	133	AAGCCGACAGCUACAAGUAT T	583
VEGFR - 3	303 7	UCCAUGGUCAGCGGGCUCA G	134	GAGCCCGCUGACCAUGGAAT T	584
VEGFR - 3	101 8	UUUGAGCCACUCGACGCUGA T	135	CAGCGUCGAGUGGCUCAAT T	585
VEGFR - 3	168 4	<u>UUCGAUGGUGAAGCCGUCGG</u> G	136	CGACGGCUUCACCAUCGAAT T	586
VEGFR - 3	437 3	UACCAAGGAAUAAUCGGCGG G	137	CGCCGAUUUUCCUUGGUAT T	587
VEGFR - 3	987	UCAUGCACAAUGACCUCGGT G	138	CCGAGGUCAUUGUGCAUGAT T	588
VEGFR - 3	326 7	UUGUCGAAGAUGC UUUCAGG G	139	CUGAAAGCAUCUUCGACAAT T	589
VEGFR - 3	438 7	UGUAUUACUCAUAAUACCAAG	140	UGGUAAUAUGAGUAAUACAT T	590
VEGFR - 3	388 3	UUCUUGUCUAUGCCUGCUCT C	141	GAGCAGGCAUAGACAAGAAT T	591
VEGFR - 3	437 6	UAUUACCAAGGAAUAAUCGGC	142	CGAUUAAUCCUUGGUAAUAT T	592
VEGFR - 3	214 0	UUUGUACCACACGAUGCUGG G	143	CAGCAUCGUGUGGUACAAAT T	593
VEGFR - 3	978	AUGACCUCGGUGCUCUCCCG A	144	GGGAGAGCACCGAGGUCAUT T	594
VEGFR - 3	242 7	UUGAUGUCUGCGUGGGCCGG C	145	CGGCCACGCAGACAUCAAT T	595
VEGFR - 3	110 9	UGUACCACUGGAACUCGGGC G	146	CCCGAGUCCAGUGGUACAT T	596
VEGFR - 3	319	UGUGUCGUUGGCAUGUACCT C	147	GGUACAUGCCAACGACACAT T	597
VEGFR - 3	184 3	AUGCACGUUCUUGCAGUCGA G	148	CGACUGCAAGAACGUGCAUT T	598
VEGFR - 3	317	UGUCGUUGGCAUGUACCUCG T	149	GAGGUACAUGCCAACGACAT T	599
VEGFR - 3	700	CUGGAUGUCAUAGAGCUCGT T	150	CGAGCUCUAUGACAUCCAGT T	600

ES 2 595 079 T3

Nombre de la diana	pos	Secuencia guía de ARNip	SEQ ID	Complemento de ARNip	SEQ ID
			NO		NO
Tie-2 (TEK)	122 3	UAAGCUUACAAUCUGGCCCGT	151	GGGCCAGAUUGUAAGCUUAT T	601
Tie-2 (TEK)	235 0	UAUCUUCACAUCAACGUGCTG	152	GCACGUUGAUGUGAAGAUAT T	602
Tie-2 (TEK)	706	UAUGUUCACGUUAUCUCCTT	153	GGGAGUAACGUGAACAUAT T	603
Tie-2 (TEK)	356 1	UUUAAGGACACCAAUAUCUGG	154	AGAUUUGGUGUCCUUAAT T	604
Tie-2 (TEK)	276 3	UGAAUUUGAUGUCAUUGCA G	155	GGAAUGACAUCAAUUUCAT T	605
Tie-2 (TEK)	174	UUGUUUACAAGUUAGAGGCA A	156	GCCUCUAACUUGUAAACAAT T	606
Tie-2 (TEK)	118 3	UUCAUUGCACUGCAGACCCTT	157	GGGUCUGCAGUGCAAUGAAT T	607
Tie-2 (TEK)	805	UAGAAUAUCAGGUACUUCATG	158	UGAAGUACCUGAUUUCUAT T	608
Tie-2 (TEK)	260 1	UUCAUUGCAAUAUGAUCAGA	159	UGAUCAUUGCAAUUGAAT T	609
Tie-2 (TEK)	227 7	UAGCCAUCCAAUAUUGUCCAA	160	GGACAAUUGGAUGGCUAT T	610
Tie-2 (TEK)	136 6	UACUUCUAUAUGAUCUGGCAA	161	GCCAGAUCAUAUAGAAGUAT T	611
Tie-2 (TEK)	32	<u>UUUGGUAUCAGCAGGGCUGG</u> G	162	CAGCCCUGCUGAUACCAAAT T	612
Tie-2 (TEK)	408 5	UGUACUAUCAGGGUCAUUGTT	163	CAAUGACCCUGAUAGUACAT T	613
Tie-2 (TEK)	388 1	UUCUGAUUUCAGCCAUUCTT	164	GAAUGGGCUGAAAUCAGAAT T	614
Tie-2 (TEK)	646	<u>UUGUUGACGCAUCUUAUGG</u> I	165	CAUGAAGUUGCGUCAACAAT T	615
Tie-2 (TEK)	402 1	AUAGCAUUAACAUAAGGTA	166	CCUUUAUGUUGAAUGCUAUT T	616
Tie-2 (TEK)	209	UUUGUGACUUCCAUAAGCAT	167	GCUAAUGGAAAGUCACAAAT T	617
Tie-2 (TEK)	422 3	UAAAUAAAACGGGACUGGCT G	168	GCCAGUCCCGUUUCAUUUAT T	618
Tie-2 (TEK)	396 1	UACUAAUUGUACUCACGCCTT	169	GGCGUGAGUACAAUUGUAT T	619
Tie-2 (TEK)	177 1	UUGAAUAUGUUGCCAAGCCTC	170	GGCUUGGCAACAUUUCUAT T	620
Tie-2 (TEK)	390 9	UUUUGCAUAUGAAACCACAA	171	GUGUUUCAUAUGCAAUAAT T	621
Tie-2 (TEK)	360 6	UAAAGCGUGGUUUCACGUA G	172	ACGUGAAUACCACGUUUAT T	622
Tie-2 (TEK)	477	AUUAAAGGCUUCAAGUCCCTT	173	GGGACUUUGAAGCCUUAUT T	623
Tie-2 (TEK)	342 1	UUCUGCACAAGUCAUCCCGC A	174	CGGGAUGACUUGUGCAGAAT T	624
Tie-2 (TEK)	273 0	UAAAUUGUAGGAUCUGGGUT G	175	ACCCAGAUCUCAAUUUATT	625
Tie-2 (TEK)	180 0	UAGUUGAGUGUAACAAUCUCA	176	AGAUUGUUACACUCAACUAT T	626

ES 2 595 079 T3

Nombre de la diana	pos	Secuencia guía de ARNip	SEQ ID	Complemento de ARNip	SEQ ID
			NO		NO
Tie-2 (TEK)	338 5	UAAGCUAACAAUCUCCAUAG	177	AUGGGAGAUUGUUAGCUUAT T	627
Tie-2 (TEK)	169 2	UAAGGCUCAGAGCUGAUGUT G	178	ACAUCAGCUCUGAGCCUAT T	628
Tie-2 (TEK)	165 7	AUGUCCAGUGUCAAUACAGTT	179	CGUGAUUGACACUGGACAUT T	629
Tie-2 (TEK)	366 5	UUCUGUCCUAGGCCGCUUCT T	180	GAAGCGGCCUAGGACAGAAT T	630
Tie-2 (TEK)	209 1	UUAAGUAGCACCGAAGUCAAG	181	UGACUUCGGUGCUACUUAAT T	631
Tie-2 (TEK)	282 7	UAACCAUCCUUCUUGAUGC G	182	CAUCAAGAAGGAUGGGUAT T	632
Tie-2 (TEK)	197 9	UUGGUUGCCAGGUCAAUUT A	183	AAUUUGACCUGGCAACCAAT T	633
Tie-2 (TEK)	67	UAGAUUAGGAUGGGAAAGGC T	184	CCUUUCCCAUCCUAAUCUAT T	634
Tie-2 (TEK)	345 9	UUCUCCAGUCUGUAGCCCUG G	185	AGGGCUACAGACUGGAGAAT T	635
Tie-2 (TEK)	276 4	UUGAAAUUUGAUGUCAUCCA	186	GAAUGACAUCAAAUUUCAATT	636
Tie-2 (TEK)	356 0	<u>UUAAGGACACCAAUAUCUGG</u> G	187	CAGAUUUGGUGUCCUUAAT T	637
Tie-2 (TEK)	715	UUUGAAAGAUUGUUCACGTT	188	CGUGAACAUUUCUUCAAAT T	638
Tie-2 (TEK)	136 8	UUUACUUCUAUAUGAUCUGG C	189	CAGAUCAUUAGAAGUAAATT	639
Tie-2 (TEK)	235 1	UUAUCUUCACAUCAACGUGCT	190	CACGUUGAUGUGAAGAUAAAT T	640
Tie-2 (TEK)	205	UGACUUUCCAUUAGCAUCGTC	191	CGAUGC UAAUGGAAAGUCAT T	641
Tie-2 (TEK)	395 7	AAUUGUACUCACGCCUUCCTA	192	GGAAGGCGUGAGUACAAUUT T	642
Tie-2 (TEK)	396 2	AUACUAAUUGUACUCACGCCT	193	GCGUGAGUACAAUUGUAUT T	643
Tie-2 (TEK)	235 2	UUUAUCUUCACAUCAACGUGC	194	ACGUUGAUGUGAAGAUAAAT T	644
Tie-2 (TEK)	396 3	UAUACUAAUUGUACUCACGCC	195	CGUGAGUACAAUUGUAUAT T	645
Tie-2 (TEK)	177 7	UGUCACUUGAAUUGUUGCC A	196	GCAACAUUUAAGUGACAT T	646
Tie-2 (TEK)	338 8	UCCUAAGCUAACAAUCUCCCA	197	GGAGAUUGUUAGCUUAGGAT T	647
Tie-2 (TEK)	636	AUCUUCAUGGUUCGUUUCCT G	198	GGAUACGAACCAUGAAGAUT T	648
Tie-2 (TEK)	74	UCCUUUGUAGAUUAGGAUGG G	199	CAUCCUAAUCUACAAAGGATT	649
Tie-2 (TEK)	707	AUAUGUUCACGUUAUCUCCT	200	GGAGAUUACGUGAACAUAUT T	650
bFGFR	381 4	<u>UAAUUCUCUGGUAACGACCCT</u>	201	GGUCGUUACCAGAGAUUUAT T	651
bFGFR	147 8	UUACACAUGAACUCCACGUTG	202	ACGUGGAGUUCAUGUGUAAT T	652

ES 2 595 079 T3

Nombre de la diana	pos	Secuencia guía de ARNip	SEQ ID	Complemento de ARNip	SEQ ID
			NO		NO
bFGFR	377 3	UAUACUCAGAUUUUAUCAACTT	203	GUUGAUAAAUCUGAGUAUAT T	653
bFGFR	715	<u>UAGCGGUGCAGAGUGUGGCT</u> G	204	GCCACACUCUGCACCGCUAT T	654
bFGFR	575	<u>UUCAACUGACCCUCGCU</u> G	205	GAGCGAGGGUCAGUUUGAAT T	655
bFGFR	646	<u>UUCUGCAGUUAGAGGUUGT</u> G	206	CCAACCUCUAACUGCAGAAT T	656
bFGFR	362 5	AUCGGAUUAAUAAGCCACTG	207	GUGGCUUAAUAAUCCGAUT T	657
bFGFR	231 8	UACAAGGGACCAUCCUGCGT G	208	CGCAGGAUGGUCCCUUGUAT T	658
bFGFR	143 9	UUGUUGGCGGGCAACCCUGC T	209	CAGGGUUGCCCGCCAACAAT T	659
bFGFR	386 0	AUAGCAACUGAUGCCUCCCA G	210	GGGAGGCAUCAGUUGCUAUT T	660
bFGFR	316 3	UGAGGGUUACAGCUGACGGT G	211	CCGUCAGCUGUAACCCUCAT T	661
bFGFR	260 0	UCGAUGUGGUGAAUGUCCCG T	212	GGGACAUUCACCACAUCGAT T	662
bFGFR	251 3	UCUCGGUGUAUGCACUUCUT G	213	AGAAGUGCAUACACCGAGAT T	663
bFGFR	221 4	UUUCUCUGUUGCGUCCGACT T	214	GUCGGACGCAACAGAGAAAT T	664
bFGFR	134 6	UUCUCCACAAUGCAGGUGUA G	215	ACACCUGCAUUGUGGAGAAT T	665
bFGFR	155 6	UUGUCUGGGCCAAUCUUGCT C	216	GCAAGAUUGGCCAGACAAT T	666
bFGFR	267 1	UCCGGUCAAAUAAUGCCUCG G	217	GAGGCAUUAUUGACCGGAT T	667
bFGFR	310 5	UUUGAGUCCGCCAUUGGCAA G	218	UGCCAAUGGCGGACUCAAT T	668
bFGFR	209 1	UUUGCCUAAGACCAGUCUGT C	219	CAGACUGGUCUJAGGCAAAT T	669
bFGFR	159 0	UCCAGCAGUCUUAAGAUCTG	220	GAUCUUGAAGACUGCUGGAT T	670
bFGFR	168 9	UCCGAUAGAGUUACCCGCCA A	221	GGCGGGUAACUCUAUCGGAT T	671
bFGFR	131 9	UUGUCAGAGGGCACACAGA G	222	CUGUGGUGCCCUCUGACAAT T	672
bFGFR	234 2	UUGGAGGCAUACUCCACGAT G	223	UCGUGGAGUAUGCCUCCAAT T	673
bFGFR	107	UCUCGGUCCCGACCGGACGT G	224	CGUCCGGUCGGACCGAGAT T	674
bFGFR	366 2	UCUGGUACCAGGCAUUUGGT C	225	CCAAAUGCCUGGUACCAGAT T	675
bFGFR	215 0	UUGUCCAGCCCGAUAGCCUC T	226	AGGCUAUCGGGCUGGACAAT T	676
bFGFR	151 7	UUUAGCCACUGGAUGUGCGG C	227	CGCACAUCCAGUGGCUAAAT T	677
bFGFR	126 4	UGUAGCCUCCA AUUCUGUGG T	228	CACAGAAUUGGAGGCUACAT T	678

ES 2 595 079 T3

Nombre de la diana	pos	Secuencia guía de ARNip	SEQ ID	Complemento de ARNip	SEQ ID
			NO		NO
bFGFR	357 6	UUCAAUCGUGGCUCGAAGCA C	229	GCUUCGAGCCACGAUUGAAT T	679
bFGFR	613	AUCUCCAUGGAUACUCCACAG	230	GUGGAGUAUCCAUGGAGAUT T	680
bFGFR	122 1	UUUCAACCAGCGCAGUGUGG G	231	CACACUGCGCUGGUUGAAAT T	681
bFGFR	300 4	UAGAGCUCGGGUGUCGGGA A	232	CCCGACACCCGGAGCUCUAT T	682
bFGFR	382 5	UUACCGAUGGGUAAAUCUCT G	233	GAGAUUUACCCAUCGGUAAT T	683
bFGFR	381 3	AAAUCUCUGGUAACGACCCTT	234	GGGUCGUUACCAGAGAUUUT T	684
bFGFR	386 1	UAUAGCAACUGAUGCCUCCCA	235	GGAGGCAUCAGUUGCUAUAT T	685
bFGFR	576	UUUCAAAACUGACCCUCGCUC G	236	AGCGAGGGUCAGUUUGAAAT T	686
bFGFR	377 2	AUACUCAGAUUUUAUCAACUTT	237	AGUUGAUAAAUCUGAGUAUT T	687
bFGFR	382 4	UACCGAUGGGUAAAUCUCUG G	238	AGAGAUUUACCCAUCGGUAT T	688
bFGFR	231 9	AUACAAGGGACCAUCCUGCGT	239	GCAGGAUGGUCCCUUGUAUT T	689
bFGFR	377 1	UACUCAGAUUUUAUCAACUUTG	240	AAGUUGAUAAAUCUGAGUAT T	690
bFGFR	251 1	UCGGUGUAUGCACUUCUUGG A	241	CAAGAAGUGCAUACACCGAT T	691
bFGFR	233 3	UACUCCACGAUGACAUAACAAG	242	UGUAUGUCAUCGUGGAGUAT T	692
bFGFR	362 4	UCGGAAUUAAUAAAGCCACUG G	243	AGUGGCUUAAUAAUJCCGAT T	693
bFGFR	130 4	ACAGAGUCCAUAUUGAUGCTC	244	GCAUCAUAAUGGACUCUGUT T	694
bFGFR	160 8	JUUGUCGGUGGUAAUUAACUC C	245	AGUUAUUACCACCGACAAATT	695
bFGFR	130 1	GAGUCCAUAUUGAUGCUCCA G	246	GGAGCAUCAUAAUGGACUCT T	696
bFGFR	362 6	UAUCGGAAUUAAUAAAGCCACT	247	UGGCUUAAUAAUJCCGAUAT T	697
bFGFR	267 2	AUCCGGUCAAAUAAUGCCUC G	248	AGGCAUUAUUUGACCGGAUT T	698
bFGFR	221 3	JUCUCUGUUGCGUCCGACUT C	249	AGUCGGACGCAACAGAGAAT T	699
bFGFR	259 7	AUGUGGUGAAUGUCCCGUGC G	250	CACGGGACAUUCACCACAUT T	700
IL8RA	197 1	JUUAAUAGGAACAUCUGCCTG	251	GGCAGAUGUJCCUAAUAAAT T	701
IL8RA	75	JUGAUCUAACUGAAGCACCG G	252	GGUGCUUCAGUJAGAUCAAT T	702
IL8RA	645	AUUGUUUGGAUGGUAAGCCT G	253	GGCUUACCAUCCAAACAUT T	703
IL8RA	143 1	UAAUUAGCCAGUJAGUGGGTT	254	CCCACUAACUGGCUAUUUAT T	704
IL8RA	137 8	JUCGUUUCCAUGGAGGUGCA A	255	GCACCUCCAUGGAAACGAAT T	705

ES 2 595 079 T3

Nombre de la diana	pos	Secuencia guía de ARNip	SEQ ID	Complemento de ARNip	SEQ ID
			NO		NO
IL8RA	147 0	UCAUCUAAUGUCAGAUUCGG G	256	CGAAUCUGACAUUAGAUGAT T	706
IL8RA	218	UACUUGUUGAGUGUCUCAGT T	257	CUGAGACACUCAACAAGUAT T	707
IL8RA	110 1	AUGACGUGCCAAGAACUCCTT	258	GGAGUUCUUGGCACGUCAUT T	708
IL8RA	677	UUUCCCAGGACCUCAUAGCAA	259	GCUAUGAGGUCCUGGGAAAT T	709
IL8RA	117 8	AAGAGAUUUCCUUCAUCGAT	260	CGAUGAAGGAAUUCUCUUT T	710
IL8RA	154 3	UUGAGGAGAUGCUCUGUGA G	261	CACAGGAGCAUCUCCUCAAT T	711
IL8RA	178 3	UCUUGUGGCAUAGAUCUGGC T	262	CCAGAUCUAUGCCACAAGAT T	712
IL8RA	124 9	AUAGUGCCUGUCCAGAGCCA G	263	GGCUCUGGACAGGCACUAUT T	713
IL8RA	152 0	UCAACGAGAGCAUCCAGCCCT	264	GGCUGGAUGCUCUCGUUGAT T	714
IL8RA	106 8	AUGCAUAGCCAGGAUCUUGA G	265	CAAGAUCUGGCUAUGCAUT T	715
IL8RA	134 7	UUGGAGGUACCUCAACAGCT C	266	GCUGUUGAGGUACCUCCAAT T	716
IL8RA	120 8	UCAGGGUGUUGGUUAUUCUT T	267	AGAAUAACCAACACCUGATT	717
IL8RA	117	AUCUGUAAUUAUUGACAUGTC	268	CAUGUCAAAUUAUACAGAUTT	718
IL8RA	186 2	UGC UUGUCUCGUUCCACUUG G	269	AAGUGGAACGAGACAAGCAT T	719
IL8RA	115 3	UUCAGAGGUUGGAAGAGACA T	270	GUCUCUCCAACCUCUGAAT T	720
IL8RA	640	UUGGAUGGUAAGCCUGGCGG A	271	CGCCAGGCUUACCAUCCAAT T	721
IL8RA	141 1	UAAAGAUGUGACGUUCAACG G	272	GUUGAACGUCACAUCUUUAT T	722
IL8RA	71	UCUAACUGAAGCACCGGCCA G	273	GGCCGGUGCUUCAGUUAGAT T	723
IL8RA	139 7	UCAACGGGAAUGAUGGUGCT T	274	GCACCAUCAUCCCGUUGAT T	724
IL8RA	644	UUGUUUGGAUGGUAAGCCUG G	275	AGGCUUACCAUCCAACAATT	725
IL8RA	641	UUUGGAUGGUAAGCCUGGCG G	276	GCCAGGCUUACCAUCCAAT T	726
IL8RA	76	UUUGAUCUAACUGAAGCACC G	277	GUGCUUCAGUUAGAUCAAAT T	727
IL8RA	139 8	UUCAACGGGAAUGAUGGUGC T	278	CACCAUCAUCCCGUUGAAT T	728
IL8RA	138 1	UGCUCGUUUCCAUGGAGGT G	279	CCUCCAUGGAAACGAAGCAT T	729
IL8RA	176 9	UCUGGCUUCCAAACCUCUTT	280	AGAGGGUUUGGAAGCCAGAT T	730
IL8RA	143 5	AUGC UAAUUAGCCAGUUAGTG	281	CUAACUGGCUAAUUAGCAUT T	731
IL8RA	117 5	AGAUUUCCUUCAUCGAUGGT	282	CAUCGAUGAAGGAAUUCUT T	732

ES 2 595 079 T3

Nombre de la diana	pos	Secuencia guía de ARNip	SEQ ID	Complemento de ARNip	SEQ ID
			NO		NO
IL8RA	197 0	UUUUUAGGAACAUCUGCCUG C	283	AGGCAGAUGUCCUAAUAAT T	733
IL8RA	143 2	CUAAUUAGCCAGUUAGUGGG T	284	CCACUAACUGGCUAAUUAGT T	734
IL8RA	74	UGAUCUAACUGAAGCACCGG C	285	CGGUGCUUCAGUUAGAUCAT T	735
IL8RA	646	AAUUGUUUGGAUGGUAAGCC T	286	GCUUACCAUCCAAACAAUUTT	736
IL8RA	639	UGGAUGGUAAGCCUGGCGGA A	287	CCGCCAGGCUUACCAUCCAT T	737
IL8RA	108 2	UUGCUGACCAGGCCAUGCAT A	288	UGCAUGGCCUGGUCAGCAAT T	738
IL8RA	177 0	AUCUGGCUUCCAAACCCUCTT	289	GAGGGUUUGAAGCCAGAUT T	739
IL8RA	81	AAUGGUUUGAUCUACUGAA G	290	UCAGUUAGAUCAAACCAUUT T	740
IL8RA	137 2	UCCAUGGAGGUGCAAAGGCC G	291	GCCUUUGCACCUCUCCAUUGGAT T	741
IL8RA	138 8	AUGAUGGUGCUUCGUUUCCA T	292	GGAAACGAAGCACCAUCAUT T	742
IL8RA	643	UGUUUGGAUGGUAAGCCUGG C	293	CAGGCUUACCAUCCAAACAT T	743
IL8RA	178 4	UUCUUGUGGCAUAGAUCUGG C	294	CAGAUCUAUGCCACAAGAAT T	744
IL8RA	152 4	AGGGUCAACGAGAGCAUCCA G	295	GGAUGCUCUCGUUGACCCUT T	745
IL8RA	237	AUAGGCGAUGAUCACAACATA	296	UGUUGUGAUCAUCGCCUAUT T	746
IL8RA	219	AUACUUGUUGAGUGUCUCAG T	297	UGAGACACUCAACAAGUAUT T	747
IL8RA	138 9	AAUGAUGGUGCUUCGUUCC A	298	GAAACGAAGCACCAUCAUUT T	748
IL8RA	197 2	CUUUUUUAGGAACAUCUGCCT	299	GCAGAUGUCCUAAUAAAGT T	749
IL8RA	111 5	UAGGAGGUAACACGAUGACG T	300	GUCAUCGUGUUACCUCCUAT T	750
IL8RB	264 8	UUAAGUGUCAUUUUAGUGGC A	301	CCACUAAAUUGACACUUAATT	751
IL8RB	218 4	UUUCUUGUGGGUCAAUUCCT A	302	GGAAUUGACCCACAAGAAAT T	752
IL8RB	225 0	UUGGGUCUUGUGAAUAAGCT G	303	GCUUUAUCACAAGACCCAAT T	753
IL8RB	174 6	UUCACUUCUAGAACAUAGAG	304	CUAUGUUCUAAGAAGUGAAT T	754
IL8RB	960	<u>UUGGAUGAGUAGACGGUCCT</u> T	305	GGACCGUCUACUCAUCCAAT T	755
IL8RB	454	<u>AUUACUAAGAUCUUCACCU</u> <u>TT</u>	306	AGGUGAAGAUCUUAAGUAUT T	756
IL8RB	275 0	UUGGUUUAAUCAGCCUUGGT G	307	CCAAGGCUGAUUAAACCAAT T	757
IL8RB	260 4	AUCACUACUGUUUAUCUGCA G	308	GCAGAUAAACAGUAGUGAUT T	758

ES 2 595 079 T3

Nombre de la diana	pos	Secuencia guía de ARNip	SEQ ID	Complemento de ARNip	SEQ ID
			NO		NO
IL8RB	102 6	AUCCGUAACAGCAUCCGCCA G	309	GGCGGAUGCUGUUACGGAUT T	759
IL8RB	138 4	AUGUAUAGCUAGAAUCUUGA G	310	CAAGAUUCUAGCUAUACAUT T	760
IL8RB	114 9	AAGAUGACCCGCAUGGCCCG G	311	GGCCAUGCGGGUCAUCUUT T	761
IL8RB	246 4	UCUCAGUACCUCAUGUAGGT G	312	CCUACAUGAGGUACUGAGAT T	762
IL8RB	877	UUUGACCAAGUAGCGCUUCT G	313	GAAGCGCUACUUGGUCAAAT T	763
IL8RB	232 4	UUCGUUAGGUACAUAUCACAT	314	GUGAUUAGUACCUAACGAAT T	764
IL8RB	236 0	AUGAGUACUUCAUCCUCUTT	315	AGAGGAAUGAAGUACUCAUT T	765
IL8RB	265	UUGGGUGGUAGUCAGAGCUG T	316	AGCUCUGACUACCACCCAAT T	766
IL8RB	164 2	UUUCUAAACCAUGCAAGGGAA	317	CCCUUGCAUGGUUUAGAAAT T	767
IL8RB	214 6	UCAUGUGUAAUUCUAUGUCT	318	ACAUAGAAUUAACACAUGATT	768
IL8RB	262 7	UUAAGUCACAUUGCGGUACAA	319	GUACCGCAAUGUGACUUAAAT T	769
IL8RB	100 0	UGUAUUGUUGCCCAUGUCCT C	320	GGACAUGGGCAACAAUACAT T	770
IL8RB	315	UGACCUJGUGUUAUUGGAGT G	321	CUCCAAUAACAGCAGGUCAT T	771
IL8RB	277 4	AAAUUAGGCAGGUGGUUCTA	322	GAACCACCUGCCUUAUUUUT T	772
IL8RB	219	ACCUUGACGAUGAAACUUCTG	323	GAAGUUUCAUCGUCAAGGUT T	773
IL8RB	238 9	UUUCAAGGUJCGUCCGUGUT G	324	ACACGGACGAACCUUGAAAT T	774
IL8RB	385	UGAGGUAAAACUAAAUCCUGA	325	AGGAUUUAAGUUUACCUCAT T	775
IL8RB	134 7	UUCJGGCCAAUGAAGGCGUA G	326	ACGCCUUCAUUGGCCAGAAT T	776
IL8RB	264 9	UUUAAGUGUCAUUUAGUGG C	327	CACUAAAUUGACACUAAAATT	777
IL8RB	173 7	UAGAACAUAGAGUGCCAUGG G	328	CAUGGCACUCUAUGUUCUAT T	778
IL8RB	455	AAUUACUAAGAUCUUCACCTT	329	GGUGAAGAUCUUGAUAUUT T	779
IL8RB	965	UACAUIJGGAUGAGUAGACG G	330	GUCUACUCAUCCAAUGUUAT T	780
IL8RB	174 0	UCUUAAGAACAUAGAGUGCCAT	331	GGCACUCUAUGUUCUAAGAT T	781
IL8RB	263 2	UGGCAUUAAGUCACAUUGCG G	332	GCAAUGUGACUUAUUGCCAT T	782
IL8RB	275 5	UAGCCUJGUUUAAUCAGCC T	333	GCUGAUUAAACCAAGGCUAT T	783
IL8RB	218 3	UUCUUGJGGUCAAUUCCUA T	334	AGGAAUUGACCCACAAGAAT T	784
IL8RB	260 5	UAUCACUACUGUUUAUCUGCA	335	CAGAUAAACAGUAGUGAUAT T	785

ES 2 595 079 T3

Nombre de la diana	pos	Secuencia guía de ARNip	SEQ ID	Complemento de ARNip	SEQ ID
			NO		NO
IL8RB	234 0	UCAGGCUGAAGGAUACUUCG T	336	GAAGUAUCCUUCAGCCUGAT T	786
IL8RB	214 3	UGUGUJAAUUCUAUGUCUGA A	337	CAGACAUAGAAUUAACACATT	787
IL8RB	998	UAUUGUUGCCCAUGUCCUCA T	338	GAGGACAUGGGCAACAAUAT T	788
IL8RB	218 0	UUGUGGGUCAAUUCCUAUAA G	339	UAUAGGAAUUGACCCACAAT T	789
IL8RB	218 5	AUUUCUUGUGGGUCAAUUCC T	340	GAAUUGACCCACAAGAAUUTT	790
IL8RB	307	UGUUAAUUGGAGUGGCCACCG A	341	GGUGGCCACUCCAUAACAT T	791
IL8RB	248 1	UCUGUAAAUUUGUUCACUCTC	342	GAGUGAACAAAUUUACAGAT T	792
IL8RB	261 7	UUGCGGUACAACUAUCACUAC	343	AGUGAUAGUUGUACCGCAAT T	793
IL8RB	956	AUGAGUAGACGGUCCUUCGG A	344	CGAAGGACCGUCUACUCAUT T	794
IL8RB	456	UAAUUACUAAGAUCUUCACCT	345	GUGAAGAUCUAGUAAUUAT T	795
IL8RB	226	UGAAACAACCUUGACGAUGAA	346	CAUCGUCAAGGUUGUUUCAT T	796
IL8RB	139 4	UGAUCAAGCCAUGUAUAGCTA	347	GCUAUACAUGGCUUGAUCAT T	797
IL8RB	458	UGUAAUUACUAAGAUCUUCAC	348	GAAGAUCUUAGUAAUUACAT T	798
IL8RB	881	UGAAUUUGACCAAGUAGCGCT	349	CGCUACUUGGUCAAAUCAT T	799
IL8RB	232 7	UACUUCGUUAGGUACAUAUCA	350	AUAUGUACCUAACGAAGUAT T	800
Fas	109	<u>UGUAGUAAACAGUCUCCUCA</u>	351	GAGGAAGACUGUUACUACAT T	801
Fas	41	UGGACGAUAAUCUAGCAACAG	352	GUUGCUAGAUUAUCGUCCAT T	802
Fas	161	UAUGGCAGAAUUGGCCAUCAT	353	GAUGGCCAAUUCUGCCAUAU T	803
Fas	182	UUUCACCUUGGAGGACAGGGC T	354	CCCUGUCCUCCAGGUGAAAT T	804
Fas	62	UCACUUGGGCAUUAACACUTT	355	AGUGUAAUGCCCAAGUGAT T	805
Fas	377	ACUUCUCUUGGCACUUGGT G	356	CCAAGUGCAAAGAGGAAGUT T	806
Fas	349	UGAGUGUGCAUUCUUGAUG A	357	AUCAAGGAAUGCACACUCAT T	807
Fas	245	UCCCUUCUUGGCAGGGCACG C	358	GUGCCCUGCCAAGAAGGGAT T	808
Fas	205	GACUGUGCAGUCCUAGCUT T	359	AGCUAGGGACUGCACAGUCT T	809
Fas	145	AUCAUGAUGCAGGCCUCCA A	360	GGAAGGCCUGCAUCAUGAUT T	810
Fas	123	UUCUGAGUCUCAACUGUAGTA	361	CUACAGUUGAGACUCAGAAT T	811
Fas	34	UAAUCUAGCAACAGACGUAAG	362	UACGUCUGUUGCUAGAUUAT T	812

ES 2 595 079 T3

Nombre de la diana	pos	Secuencia guía de ARNip	SEQ ID	Complemento de ARNip	SEQ ID
			NO		NO
Fas	114	UCAACUGUAGUAACAGUCUTC	363	AGACUGUUACUACAGUUGAT T	813
Fas	115	CUCAACUGUAGUAACAGUCTT	364	GACUGUUACUACAGUUGAGT T	814
Fas	28	AGCAACAGACGUAAGAACCAG	365	GGUUCUUACGUCUGUUGCUT T	815
Fas	122	UCUGAGUCUCAACUGUAGUA A	366	ACUACAGUUGAGACUCAGAT T	816
Fas	186	UUCUUUACCCUGGAGGACA G	367	GUCCUCCAGGUGAAAGGAAT T	817
Fas	42	UUGGACGAUAAUCUAGCAACA	368	UUGCUGAUUAUCGUCCAAT T	818
Fas	111	ACUGUAGUAACAGUCUUCCTC	369	GGAAGACUGUACUACAGUT T	819
Fas	144	UCAUGAUGCAGGCCUCCAA G	370	UGGAAGGCCUGCAUCAUGAT T	820
Fas	92	UCAAUCCAAUCCCUUGGAGT	371	UCCAAGGGAUUGGAAUUGAT T	821
Fas	201	GUGCAGUCCCUAGCUUUCCT T	372	GGAAAGCUAGGGACUGCACT T	822
Fas	128	CCAAGUUCUGAGUCUCAACTG	373	GUUGAGACUCAGAACUUGGT T	823
Fas	36	GAUAAUCUAGCAACAGACGTA	374	CGUCUGUUGCUAGAUUAUCT T	824
Fas	162	UUAUGGCAGAAUUGGCCAUC A	375	AUGGCCAAUUCUGCCAUAAT T	825
Fas	127	CAAGUUCUGAGUCUCAACUGT	376	AGUUGAGACUCAGAACUUGT T	826
Fas	202	UGUGCAGUCCCUAGCUUUCCT T	377	GAAAGCUAGGGACUGCACAT T	827
Fas	82	UCCCUUGGAGUUGAUGUCAG T	378	UGACAUCAACUCCAAGGGAT T	828
Fas	160	AUGGCAGAAUUGGCCAUCAT G	379	UGAUGGCCAAUUCUGCCAUT T	829
Fas	150	UGGCCAUCAUGAUGCAGGCC T	380	GCCUGCAUCAUGAUGGCCAT T	830
Fas	63	GUCACUUGGGCAUUAACACTT	381	GUGUUAUGCCCAAGUGACT T	831
Fas	164	GCUUAUGGCAGAAUUGGCCA T	382	GGCCAAUUCUGCCAUAAGCT T	832
Fas	37	CGAUAAUCUAGCAACAGACGT	383	GUCUGUUGCUAGAUUAUCGT T	833
Fas	116	UCUCAACUGUAGUAACAGUCT	384	ACUGUUACUACAGUUGAGAT T	834
Fas	32	AUCUAGCAACAGACGUAAGAA	385	CUUACGUCUGUUGCUJAGAU T	835
Fas	64	AGUCACUUGGGCAUUAACACT	386	UGUUAUGCCCAAGUGACUT T	836
Fas	167	AGGGCUUAUGGCAGAAUUGG C	387	CAAUUCUGCCAUAAGCCUT T	837
Fas	120	UGAGUCUCAACUGUAGUAACA	388	UUACUACAGUUGAGACUCAT T	838
Fas	125	AGUUCUGAGUCUCAACUGUA G	389	ACAGUUGAGACUCAGAACUT T	839
Fas	43	UUUGGACGAUAAUCUAGCAAC	390	UGCUGAUUAUCGUCCAAT T	840
Fas	94	CCUCAAUCCAAUCCCUUGGA	391	CAAGGGAUUGGAAUUGAGGT T	841

ES 2 595 079 T3

Nombre de la diana	pos	Secuencia guía de ARNip	SEQ ID	Complemento de ARNip	SEQ ID
			NO		NO
Fas	159	UGGCAGAAUUGGCCAUCAUG A	392	AUGAUGGCCAAUUCUGCCAT T	842
Fas	110	CUGUAGU AACAGUCUUCUC A	393	AGGAAGACUGUUACUACAGT T	843
Fas	31	UCUAGCAACAGACGUAAGAAC	394	UCUUACGUCUGUUGCUAGAT T	844
Fas	38	ACGAUAAUCUAGCAACAGACG	395	UCUGUUGCUAGAUUAUCGUT T	845
Fas	118	AGUCUCAACUGUAGU AACAGT	396	UGUUACUACAGUUGAGACUT T	846
Fas	169	ACAGGGCUUAUGGCAGAAUT G	397	AUUCUGCCAUAAGCCCUGUT T	847
Fas	33	AAUCUAGCAACAGACGUAAGA	398	UUACGUCUGUUGCUAGAUUT T	848
Fas	163	CUUAUGGCAGAAUUGGCCAT C	399	UGGCCAAUUCUGCCAUAAGT T	849
Fas	233	AGGGCAGCAGUCUGGUUCA T	400	GAACCAGACUGCGUGCCCUT T	850
IGF2R	634 0	UUUGUCACCUAUGACACCCA G	401	GGGUGUCAUAGGUGACAAAT T	851
IGF2R	293 6	UUUAUGAGCAAGCCUGGUCT G	402	GACCAGGCUUGCUCUAUAAT T	852
IGF2R	133 1	UCUGAUUGUGGU AUCUUCCT G	403	GGAAGAUACCACAAUCAGAT T	853
IGF2R	449 1	UAUUUCAGGACAAUUAUGCCA	404	GCAUAAUUGUCCUGAAAUAT T	854
IGF2R	256 2	UUA AUGUAGUAUUUCCUCCAC	405	GGAGGAAAUACUACAUUAAT T	855
IGF2R	145 6	UUUCCAUCGUUACCGCGG T	406	CGCAGGUAACGAUGGGAAAT T	856
IGF2R	225 3	UAGUUCAGUUGGAUCAUCCC A	407	GGAUGAUCCAACUGAACUAT T	857
IGF2R	357 0	UUGCCUUCUGACACUAAGCAA	408	GCUUAGUGUCAGAAGGCAAT T	858
IGF2R	227 4	UUAUAGGGUGUGCCGCCUCT G	409	GAGGCGGCACACCCUAUAAT T	859
IGF2R	119 7	UUUCCAUCUGAAAUAUAGGAT	410	CCUAUAAUUCAGAUGGAAAT T	860
IGF2R	897	UUGCGCACCAGCUUCAGUCC G	411	GACUGAAGCUGGUGCGCAAT T	861
IGF2R	520 5	UUGAUGUAGAAAUCAGGGUT G	412	ACCCUGAUUUCUACAUCAAT T	862
IGF2R	890 4	UUCUCAGCAAUAGAACCAG	413	GGUGUUCUAUUGCUGAGAAT T	863
IGF2R	860 4	UAAGGCUUCUUAUAGGUCGA A	414	CGACCUAUAAGAAGCCUAT T	864
IGF2R	362 9	UCAAGAUCUUCGCGCGG G	415	GCGGCGAAUGGAUCUUUGAT T	865
IGF2R	434 4	UUGAUGAGGUAGUGCUCGG G	416	CGGAGCACUACCUCAUCAAT T	866
IGF2R	141 9	UUUAUGACGCUAUCCGUG A	417	AGCGGAUGAGCGUCAUAAAT T	867

ES 2 595 079 T3

Nombre de la diana	pos	Secuencia guía de ARNip	SEQ ID	Complemento de ARNip	SEQ ID
			NO		NO
IGF2R	718 5	UAUUUGUAGGACACGUUGGA A	418	CCAACGUGUCCUACAAAUAT T	868
IGF2R	444 7	UACCCUGCCGAGGUUCACGG G	419	CGUGAACCCUCGGCAGGGUAT T	869
IGF2R	370 6	UAUCUGAGCACACUCAACCGT	420	GUUUGAGUGUGCUCAGAUAT T	870
IGF2R	642 2	UCUUUGUACAGGUCAAUUCTA	421	GAAUUGACCUGUACAAAGAT T	871
IGF2R	130 6	UUUGACUUGAGAGGUUUCGC T	422	CGAUACCUCUCAAGUCAAT T	872
IGF2R	612 9	UUGUGUUUCUGGACGAAUUT G	423	AAUUCGUCCAGAAACACAATT	873
IGF2R	510 5	UAGAGCUUCCAUCCUCACG G	424	GUGAGGAAUGGAAGCUCUAT T	874
IGF2R	457 2	UUCACUJGGCUCUCGCUGCA G	425	GCAGCGAGAGCCAAGUGAAT T	875
IGF2R	530 8	UACCCGGCCGAUAUCUAUGG G	426	CAUAGAUUUCGGCCGGGUAT T	876
IGF2R	315 3	UUCUCAAUUCCGACUGGCCTT	427	GGCCAGUCGGAUUGAGAAT T	877
IGF2R	902 9	UAUUACAGUAAAGUUGAUUGA	428	AAUCAACUUUACUGUAAUATT	878
IGF2R	153 0	UUAACACAGGCGUAUUCCGT G	429	CGGAUACGCCUGUGUUAAT T	879
IGF2R	836 4	AAAUGUGCUCUGUACGCCCA G	430	GGCGUACAGAGCACAUUUT T	880
IGF2R	540 0	UAGUUGAAAUGCUUGUCGGC T	431	CGGACAAGCAUUUCAACUAT T	881
IGF2R	670 2	UUGGCUCCAGAGCACGCCGG G	432	CGGCGUGCUCUGGAGCCAAT T	882
IGF2R	847 9	UUCUCUGACACCUCAACUCCA	433	GAGUUGAGGUGUCAGAGAAT T	883
IGF2R	472 3	UAAGGAGCUCAGAUCAAACAG	434	GUUUGAUCUGAGCUCCUAT T	884
IGF2R	423 7	UGAACAUUCAGUCAGAUCGAA	435	CGAUCUGACUGAAUGUUCAT T	885
IGF2R	620 3	UAUAGUACGAGACUCCGUUG T	436	AACGGAGUCUCGUACUUAAT T	886
IGF2R	753	AUGAAUAGAGAAGUGUCCGG A	437	CGGACACUUCUCUAUUCAUT T	887
IGF2R	855 4	AUAAGCACAGUAAAGGUGGTA	438	CCACCUUJACUGUGCUUAUT T	888
IGF2R	546 2	UUAACAGCUJAGGCGUUCCT A	439	GGAACGCCUAAGCUGUUAAT T	889
IGF2R	146 0	UUCUUUCCCAUCGUUACCT G	440	GGUACGAUGGAAAGGAAT T	890
IGF2R	520 6	AUUGAUGUAGAAAUCAGGGTT	441	CCUGAUUUUCUACAUCAUT T	891
IGF2R	255 9	AUGUAGUJUUUCCUCCACGT G	442	CGUGGAGGAAAUCUACAUT T	892
IGF2R	860 5	UUAAGGCUUCUUAUAGGUCG A	443	GACCUAUAAGAAGCCUUAAT T	893

Nombre de la diana	pos	Secuencia guía de ARNip	SEQ ID	Complemento de ARNip	SEQ ID
			NO		NO
IGF2R	434 5	AUUGAUGAGGUAGUGCUCGG G	444	GGAGCACUACCUCAUCAAUT T	894
IGF2R	118 7	AAAUAUAGGAUGAACCUCCGC	445	GGAGGUUCAUCCUAUUAUUUT T	895
IGF2R	118 4	UAUAGGAUGAACCUCCGCUCT	446	AGCGGAGGUUCAUCCUAUAT T	896
IGF2R	719 0	UUGAGUAAUUUGUAGGACACG T	447	GUGUCCUACAAAUACUCAAT T	897
IGF2R	718 2	UUGUAGGACACGUUGGAACTT	448	GUUCCAACGUGUCCUACAAT T	898
IGF2R	294 1	AUCCCUUAUAGAGCAAGCCTG	449	GGCUUGCUCUAUAAGGGAUT T	899
IGF2R	369 3	UCAAACGUGAUCCUGGUGGA G	450	CCACCAGGAUCACGUUUGAT T	900

Modificación química de nucleótidos de cadena de ARN

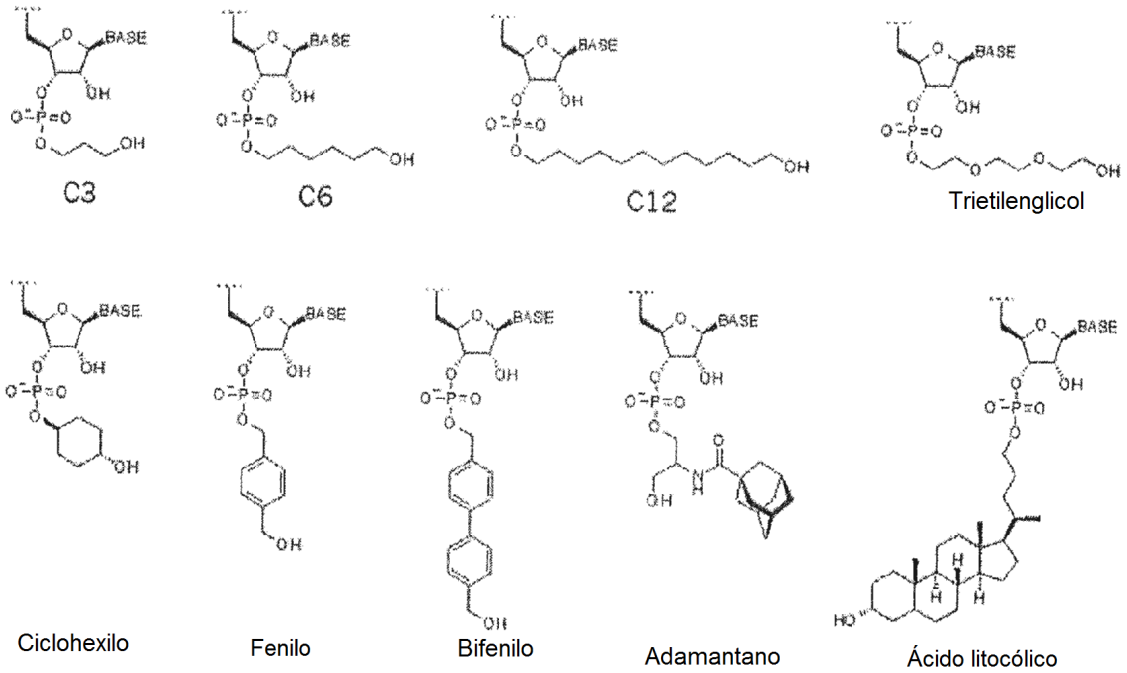
5 El ARNip de acuerdo con la invención puede comprender al menos un nucleótido modificado en al menos una de las cadenas de ARN. Se desvela una serie de nucleótidos modificados potenciales en otra parte del presente documento. Se muestran en la Tabla 2 modificaciones útiles y combinaciones de modificaciones para su uso de acuerdo con la invención:

Tabla 2: Modificaciones químicas y arquitectura de secuencia

N.º	Nombre de modificación	Formato
1	ADN PS o/h	NNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNnsns nsnsNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNN
2	PS completo	NsN NsN
3	ARN o/h	NNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNN NNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNN
4	Extremos romos	NNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNN NNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNN
5	2'-OMe o/h	NNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNN ^{N^PN^P} ^{N^PN^P} NNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNN
6	2'-OMe/2'F	NNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNN ^{N^PN^P} ^{N^PN^P} NNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNN
7	LNA (3-7 incorporaciones en la región bc)	NNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNsnsn nsnsNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNN

- 10 N = cualquier nucleótido de ARN no modificado
n = nucleótido de ADN no modificado
N^P = nucleótido de ARN modificado
S = identifica enlace internucleosídico de fosforotioato
15 o/h = Saliente

También se desvelan las siguientes modificaciones añadidas a la posición 3' del extremo 3' de las cadenas de ARNip, denominadas en ocasiones "recubrimiento de extremo 3'":



Los compuestos específicos con actividad de acuerdo con la invención incluyen los siguientes, mostrados en la tabla 3:

5

Tabla 3: Secuencias y químicas de ARNip usados en los ejemplos:

Nombre	Cadena	Secuencia (N: ARN: dN: ADN: n: ARN 2'-moe s: fosforotioato)	SEQ ID NO
pGI3-ARNip	cadena guía	UCG AAG UAC UCA GCG UAA GdTdT	901
	cadena complementaria	CUU ACG CUG AGU ACU UCG AdTdT	902
pGL3 ARNip MOE o/h	cadena guía	CUU ACG CUG AGU ACU UCG Atst	903
	cadena complementaria	UCG AAG UAC UCA GCG UAA Gtst	904
pGI3-ARNip C3	cadena guía	UCG AAG UAC UCA GCG UAA G-C3	905
	cadena complementaria	CUU ACG CUG AGU ACU UCG A-C3	906
pG13- ARNip- C3-MOE	cadena guía	UCG AAG UAC UCA GCG UAa g-C3	907
	cadena complementaria	CUU ACG CUG AGU ACU UCg a-C3	908
VEGFR2- ARNip1	cadena guía	UUG AGG UUU GAA AUC GAC CdCdT	909
	cadena complementaria	GGU CGA UUU CAA ACC UCA AdTdT	910
VEGFR2- ARNip2	cadena guía	UAA UUU GUU CCU GUC UUC CdAdG	911
	cadena complementaria	GGA AGA CAG GAA CAA AUU AdTdT	912

ES 2 595 079 T3

Nombre	Cadena	Secuencia (N: ARN: dN: ADN: n: ARN 2'-moe s: fosforotioato)	SEQ ID NO
ARNip control	cadena guía	ACG UGA CAC GUU CGG AGA AdTdT	913
	cadena complementaria	UUC UCC GAA CGU GUC ACG UdTdT	914
VEGFR2-ARNip1 C3	cadena guía	UUG AGG UUU GAA AUC GAC C-C3	915
	cadena complementaria	GGU CGA UUU CAA ACC UCA A-C3	916
VEGFR2-ARNip2 C3	cadena guía	UAA UUU GUU CCU GUC UUC C-C3	917
	cadena complementaria	GGA AGA CAG GAA CAA AUU A-C3	918
ARNip control C3	cadena guía	ACG UGA CAC GUU CGG AGA A-C3	919
	cadena complementaria	UUC UCC GAA CGU GUC ACG U-C3	920
VEGFR2-ARNip1-C3-MOE	cadena guía	UUG AGG UUU GAA AUC GAc c-C3	921
	cadena complementaria	GGU CGA UUU CAA ACC UCa a-C3	922
VEGFR2-ARNip2-C3-MOE	cadena guía	UAA UUU GUU CCU GUC UUc c-C3	923
	cadena complementaria	GGA AGA CAG GAA CAA AUu a-C3	924
Tie2-ARNip1-C3-MOE	cadena guía	UUC UUC UUU AAU UAA CAc c-C3	925
	cadena complementaria	GGU GUU AAU UAA AGA AGa a-C3	926
Tie2-ARNip2-C3-MOE	cadena guía	UCU GAG UUU GUA AAU AUc g-C3	927
	cadena complementaria	CGA UAU UUA CAA ACU CAg a-C3	928
ARNip C3-MOE-control	cadena guía	ACG UGA CAC GUU CGG AGa a-C3	929
	cadena complementaria	UUC UCC GAA CGU GUC ACg t-C3	930

Ejemplos:

5 Los siguientes ejemplos ilustran aspectos de la invención, y no se pretende que limiten las realizaciones incluidas en las reivindicaciones indicadas posteriormente. La sección de resultados y análisis adicional posterior se refiere a experimentos realizados de acuerdo con los siguientes protocolos y empleando los siguientes materiales. Se considera que están disponibles rutinariamente para los expertos en la materia materiales y protocolos que no se describen específicamente.

10 Ejemplo 1

Preparación de ARNip.

15 Se sintetizaron derivados de ARNip monocatenarios mediante tecnología de 2'-O-TOM fosfoamidita convencional y se purificaron mediante placas de extracción de HLB Oasis® (Waters). Se mezclaron ARNip de cadena con sentido

ES 2 595 079 T3

y antisentido en tampón de hibridación (acetato potásico 100 mM, acetato de magnesio 2 mM, hepes 30 mM, pH 7,6) desnaturalizado por calor a 90 °C durante 3 min y se hibridaron a 37 °C durante 60 min. Se almacenaron soluciones de reserva 100 µM de dobles cadenas de ARNip a -20 °C.

5 Ejemplo 2

Incubación en suero y análisis mediante IE-HPLC (CL-EM).

10 En un ensayo de suero convencional, se mezclaron 6 µl de cada ARNip 20 µM con 54 µl de suero o LCR y se calentó a 37 °C en un incubador. Se cargaron 50 µl de la mezcla enfriada en una columna analítica DNA-pac PA-100 (Dionex) y se analizó con un gradiente de NaCl (0 – 0,6 M en 30 min) en una solución de acetonitrilo: tampón (acetato sódico 20 mM, acetato de magnesio 1 mM, pH 6,5) 1:10.

15 Para análisis de CL-EM se mezclaron 100 µl de cada ARNip (20 µM o 50 µM) con 900 µl de suero bovino fetal estéril (GIBCO) incubado a 37 °C y se separó mediante HPLC como se ha indicado previamente (excepto el gradiente NaCl: 0 M – 0,36 M en 9' / 0,36 M – 0,6 M en 12'). Los productos de degradación se desalaron en columnas NAP y se analizaron mediante CL-IEN-EM.

20 Ejemplo 3

Incubación de ácido gástrico

25 Para preparar un ensayo de ácido gástrico convencional, se obtuvieron ratones FVB y C57BL6, que pesaban de 18 a 20 g (de 6 a 8 semanas de edad), de Charles River Laboratories (Les Oncins, Francia). Los animales se sacrificaron usando CO₂, y después se recuperaron rápidamente los estómagos. Se recogió y agrupó fluido gástrico, así como contenidos del estómago, después se cargaron en dispositivos de filtro de centrifuga (Ultrafree MC, Millipores). Las unidades de filtro se centrifugaron durante 10 minutos de acuerdo con las recomendaciones del fabricante. El filtrado, correspondiente a fluido gástrico de ratón, se recuperó, se separó en alícuotas y se congeló antes de experimentos adicionales.

30 Para cada ensayo, se diluyeron soluciones de ARNip 20 µM en un volumen de ARNip 9x ácido gástrico como se ha descrito anteriormente y se incubaron a 37 °C durante 0, 5, 10, 15, 30, 60 y 120 min.

35 Ejemplo 4

Incubación en lavado intestinal

40 Para preparar un ensayo de lavado intestinal convencional, se sometieron ratas Wistar macho a ayunas, y se anestesiaron con isoflurano. Se obtuvo lavado intestinal mediante perfusión in situ del intestino delgado (duodeno, yeyuno, íleon) con 10 ml de solución salina (0,5 ml/min) seguido de 20 ml de agua (1 ml/min). El resultado recogido se centrifugó (3000 x g, 15 min, 22 °C), y el sobrenadante se pasó a través de un filtro de 1,2 µm y se almacenó a -20 °C.

45 Para cada ensayo, se diluyeron soluciones de ARNip 20 µM en volumen 9x de lavado intestinal y se incubaron a 37 °C durante 0, 15, 30, 60, 180 y 360 min.

Ejemplo 5

Incubación en microsomas hepáticos de ratón

50 En un ensayo de microsomas hepáticos convencional, a 10 µl de una solución de ARNip 250 µM se añadieron 25 µl de microsomas hepáticos de ratón (GEntest 452701 Charge 11) a 20 mg de proteína/ml, 365 µl de tampón fosfato 100 mM (pH 7,4), 50 µl de cofactor UDPGA (24 mM en agua), 50 µl de NADPH. La incubación se detuvo mediante congelación a t=0 min y t= 60 min.

55 Ejemplo 6

Incubación en sobrenadante S12 de rata

60 Para un ensayo de sobrenadante S12 de rata convencional, se añadieron 10 µl de una solución de ARNip 250 µM a 17 µl de S12 de hígado de rata a 29,9 mg de proteína/ml, 373 µl de tampón fosfato 100 mM (pH 7,4), 50 µl de cofactor UDPGA (24 mM in agua), 50 µl de NADPH. La incubación se detuvo mediante congelación a t=0 min y t=60 min.

65

Ejemplo 7

Incubación en suero de ratón

- 5 Para una incubación convencional en suero de ratón, se diluyeron soluciones de ARNip 20 μ M en volumen 9x de suero murino (ratón desnudo Harlan) y se incubó a 37 °C durante 0, 15, 30, 60, 180 y 360 min.

Ejemplo 8

10 Ensayo de estabilidad de electroforesis en gel

- Se tomó una alícuota de 10 μ l de solución de incubación inmediatamente después de agitación y congelación de choque en hielo seco, las mezclas se incubaron a 37 °C y las alícuotas se sometieron a congelación de choque en varios puntos temporales. Las alícuotas se descongelaron en 30 μ l (15 μ l respectivamente) de tampón de carga (Elchrom Sc., Cham, Suiza) y se separaron en un gel SF50 (Elchrom Sc., Cham, Suiza) a 120 V, 8 °C durante 240 min. Las bandas se tiñeron con SYBR Gold (Molecular Probes) y se tomaron imágenes con un sistema BIORAD ChemiDoc™ XRS.

Ejemplo 9

20 Cultivo celular

- La línea celular endotelial inmortalizada de ratón MS1 (ATCC CRL-2279) se cultivó en DMEM alto en glucosa (4,5 g/l) complementado con L-Glutamina FCS termo-inactivado al 10 % (AMIMED, Suiza) en placas de cultivo recubiertas con gelatina al 1,5 %. Se transfectaron células MS1 en un formato de 24 pocillos con ARNip usando HiPerfect (QIAGEN) de acuerdo con el procedimiento del fabricante (cuadruplicado, la concentración de ARNip final fue 10 nM o como se indica).

Ejemplo 10

30 Análisis FACS

- Se analizaron células MS1 no transfectadas y transfectadas con ARNip mediante FACS con respecto a los niveles de VEGFR2. Brevemente, las células se tripsinizaron a partir de pocillos por duplicado o triplicado, se agruparon para cada condición, después se lavaron dos veces con PBS+10 % y se incubaron 10 minutos en hielo antes de la adición de Ab anti-VEGFR2 conjugado con RPE (1 μ g/10⁶ células; Avas 12 α 1, BD Pharmingen). Se usó isotipo IgG2 α marcado con RPE como control de FACS (BD Pharmingen). Se realizó adquisición y análisis de FACS en un FACScalibur usando software Cell Quest (Becton-Dickinson).

Ejemplo 11

Estudios animales

- Se obtuvieron ratones FVB hembra (de 6 a 8 semanas de edad), de Charles River Laboratories (Les Oncins, Francia). Los ratones se identificaron mediante marcas en las orejas y se mantuvieron en grupos (6 animales por jaula) en condiciones normales y se observaron diariamente. Se usaron 6 ratones por grupo de tratamiento y todos los experimentos animales se realizaron ajustándose estrictamente a la ley suiza para protección animal.

- El modelo de cámara de referencia se ha descrito en publicaciones (por ejemplo, Wood J, Bold G, Buchdunger E, *et al.* PTK787/ZK 222584, a novel and potent inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinases, impairs vascular endothelial growth factor-induced responses and tumor growth after oral administration. *Cancer Res* 2000; 60:2178-89). Brevemente, se cargaron cámaras tisulares porosas compuestas de perfluoro-alcoxi-teflón (Teflon®-PFA, 21 mm x 8 mm de diámetro, 550 μ l de volumen) con agar 0,8 % (BBL® Nr. 11849, Becton Dickinson, Meylan, Francia) y heparina 20 U/ml (Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd, Dinamarca) complementado con o sin 3 μ g/ml de VEGF humano recombinante y ARNip como se indica. Las soluciones se mantuvieron a 42 °C antes del procedimiento de cargas. Los ratones se anestesiaron usando inhalación de isoflurano 3 % (Forene®, Abbott AG, Cham, Suiza). Para implantación subcutánea, se realizó una pequeña incisión en la piel en la base de la cola para permitir la inserción de un trocar de implante. La cámara se implantó en condiciones asépticas a través de la incisión pequeña en la espalda del animal. La incisión de la piel se cerró mediante grapas (Autoclip 9 mm Clay Adams). Dependiendo de la dosis requerida, se diluyeron ARNip en solución salina 0,9 % de "categoría de calidad inyectable" y después se administraron a animales i.p. (200 μ l /dosis) o p.o. mediante sonda (100 μ l /dosis). Los ratones recibieron la primera dosis de 2 a 4 horas antes de implantación de cámaras; después se trataron diariamente durante dos días. Si no se indicó de otro modo, los ratones se sacrificaron tres días después del implante, las cámaras se escindieron y se retiró el tejido fibroso vascularizado formado alrededor de cada implante cuidadosamente. Se usó el peso corporal para supervisar la condición general de los ratones. Se realizó análisis estadístico usando ANOVA de una vía seguido de ensayo de Dunnett.

Ejemplo 12

Modelo de xenoinjerto de melanoma B16

5 El modelo de melanoma murino B16/BL6 singénico, que se ha identificado previamente que es sensible a terapia antiangiogénica (por ejemplo, LaMontagne K, Littlewood-Evans A, Schnell C, O'Reilly T, Wyder L, Sanchez T, Probst B, Butler J, Wood A, Liau G, Billy E, Theuer A, Hla T, Wood J. Antagonism of sphingosine-1-phosphate receptors by FTY720 inhibits angiogenesis and tumor vascularización. *Cancer Res.* 1 ene 2006 (1):221-31), para evaluar la actividad antitumoral de ARNip convencionales o modificados. Se inyectaron células tumorales (1 μ l, $5 \times 10^4/\mu$ l) por
10 vía intradérmica en el pabellón auricular dorsal de ambos oídos de ratones C57BL/6 hembra singénicos. Se llevaron a cabo mediciones del área tumoral primaria (mm^2) los días 7, 14 y 21 después de la inoculación de células tumorales usando software de análisis de imágenes asistidos por ordenador (sistema de captura de imágenes KS-400 3.0, Zeiss) y una macro diseñada específicamente. De los días 7 a 21, los ratones recibieron ARNip diluidos en solución salina a 0,9 % "de categoría de calidad inyectable" i.p. (200 μ l/dosis) o p.o. mediante sonda (100 μ l/dosis) una vez al día. Los ratones se sacrificaron el día 21, y las metástasis de ganglios linfáticos craneales se pesaron y
15 después se congelaron.

En estos resultados, pueden determinarse secuencias de ARNip y químicas empleadas reales mediante referencia a la tabla 3.

20 Se degrada ARNip de tipo silvestre en suero de ratón de ambos extremos 3'

La degradación de oligonucleótidos mediante nucleasas es predominantemente 3'-exonucleolítica. La modificación de los oligonucleótidos antisentido en sus extremos mediante la introducción de restos aromáticos o lipófilos retarda su degradación nucleolítica¹⁷. Para verificar si esta ruta metabólica también sería dominante para ARNip, se incubaron a 37 °C un ARNip no modificado (ARNip de tipo silvestre) en suero de ratón durante hasta tres horas.

La secuencia de ARNip no modificada empleada fue pG13-ARNip (véase tabla 3)

30 Las mezclas se analizaron con HPLC de intercambio aniónico fuerte a $t=0$ min., $t=30$ min, $t=180$ min.

Como se muestra en la figura 1a, 1b y 1c, a $t=30$ min, se observó un pico bien definido correspondiente a ARNip de extremos romos. A las $t=3$ h se observó degradación sustancial. Las figuras 1d y 1e ilustran los metabolitos identificados mediante análisis de HPLC-IEN-EM. Este análisis reveló la presencia de varios metabolitos correspondientes a la pérdida de los salientes 3' y del primer ribonucleótido formador de pares de bases 3' terminal en ambas cadenas. También se observó digestión del ribonucleótido 5' terminal de la cadena guía.

La figura 1 sugiere la ruta de degradación de ARNip no modificados en suero. Los salientes de ADN se digieren en primer lugar, posiblemente mediante 3'-exonucleasas. En el CL-EM, también se detectaron metabolitos adicionales que corresponden a la pérdida del primer ribonucleótido 3' formador de pares de bases de ambas cadenas y también el primer ribonucleótido formador de pares de bases 5' de la cadena guía.

Los ARNip 3' modificados son estables a lo largo del tracto GI

45 Se sintetizaron ARNip con salientes de 2'-metoximetil ribonucleótidos (ARNip MOE o/h), ARNip, de extremos romos con recubrimiento 3' de un resto de hidroxipropoxi fosfodiéster (ARNip C3), y ARNip con recubrimientos 3' de hidroxipropoxi fosfodiéster en los que los dos primeros nucleótidos formadores de pares de bases en el extremo 3' de cada cadena se modificaron por restos de 2'-metoxietil ribonucleótidos (ARNip C3-MOE). Estos compuestos se ilustran esquemáticamente en la figura 2.

50 Los primeros ARNip se incubaron en ácido gástrico de ratón durante 2 h (figura 3). No se observó degradación en los casos de ARNip C3-y ARNip C3-MOE, mientras que se observó degradación de ARNip de tipo silvestre después de 30 minutos.

55 La estabilidad en el fluido intestinal obtenido de lavado intestinal de ratas reveló degradación casi completa de ARNip de tipo silvestre después de 15 minutos mientras que se observó compuesto parental en el ARNip MOE o/h, ARNip C3 y ARNip C3-Moe durante 60 minutos (figura 4).

60 La estabilidad en hígado se evaluó usando un ensayo de microsomas hepáticos y un ensayo de S12 (representativo de la actividad enzimática citosólica de hígado). Los resultados se muestran en la figura 5. En ambos casos, no se observó degradación después de 60 minutos de incubación.

Finalmente, se ensayaron ARNip en suero de ratón mediante incubación a 2 micromolar durante hasta 6 horas a 37 °C (los resultados en la figura 6). La estabilidad del compuesto parental se siguió por electroforesis en gel. En los casos de ARNip modificados (ARNip C3, ARNip C3-MOE de ARNip MOE o/h), no se observó degradación significativa con respecto a ARNip de tipo silvestre.

Este estudio indica que los ARNip de tipo silvestre (no modificados) se metabolizan en ácido gástrico de ratón y en suero de ratón. En el caso de ARNip con extremos 3' modificados, no se observó degradación en el tracto GI. Por lo tanto, es probable que los ARNip 3' modificados tengan una biodisponibilidad oral mayor que ARNip de tipo silvestre.

5 Los ARNip 3'-modificados suministrados de forma sistémica son más activos en un modelo de angiogénesis inducida por factores de crecimiento *in vivo*¹⁸.

10 En primer lugar, la capacidad de ARNip modificados (ARNip C3 y ARNip CE-MOE) para regular relativamente un gen diana se comprobó en células midiendo el nivel en superficie de VEGFR2 de células MS1 transfectadas con ARNip anti-VEGFR2.

15 Se administraron por vía intraperitoneal grupos de 2 ARNip VEGFR2 como ARNip de tipo silvestre, ARNip C3 y ARNip C3-MOE. Los resultados se muestran en la figura 7. Los ARNip de tipo silvestre agrupados redujeron significativamente la vascularización inducida por VEGF a la mayor dosis de 25 microgramos por ratón por día. Se observó el mismo nivel de inhibición a una dosis 5 veces menor con ARNip C3. En el caso del grupo de ARNip C3-MOE, se observó reducción significativa del peso de tejido vascularizado a todas las dosis ensayadas incluyendo la más baja de 0,2 microgramos por ratón por día.

20 Las figuras 8a y 8b muestran que, cuando se proporcionaron por vía intraperitoneal, tanto VEGFR2-C3 como ARNip C3-MOE estaban activos a la dosis menor de 1 microgramo por ratón por día.

25 Ensayo *in vivo* de ARNip anti-VEGFR2 C3-MOE proporcionado por vía intraperitoneal (i.p.) en un modelo de ratón de tumor de melanoma de homoinjerto B16, La figura 9a muestra que el tratamiento i.p. con ARNip C3-MOE de VEGFR2 modificado reduce significativamente el desarrollo tumoral. La figura 9b también muestra que la inyección i.p. de ARNip de VEGFR2 a 20 µg por ratón da como resultado inhibición significativa de crecimiento tumoral.

Suministro oral de ARNip para tratamiento de trastornos angiogénicos

30 La figura 10 muestra que, proporcionado por vía oral, a una dosis de 20 microgramos por ratón por día, el ARNip1 C3-MOE de VEGFR2 redujo el peso de vascularización hasta el nivel basal (por ejemplo, peso sin inducción del factor de crecimiento). Se hace referencia a las secuencias de ARNip reales usadas en la tabla 3.

35 También se ensayaron ARNip C3-MOE anti Tie2 en el modelo de angiogénesis inducida por factor de crecimiento en suministros tanto intraperitoneales como orales. Las figuras 11a y 11b muestran que, proporcionados por vía oral, ambos ARNip C3-MOE dirigidos a Tie2 estaban activos a 20 microgramos por ratón por día. Las secuencias de ARNip reales usadas pueden determinarse por referencia a la tabla 3.

40 Los datos muestran que los ARNip modificados en el extremo 3' con o sin modificaciones internas adicionales pueden demostrar efecto terapéutico a dosis razonables tras la administración oral.

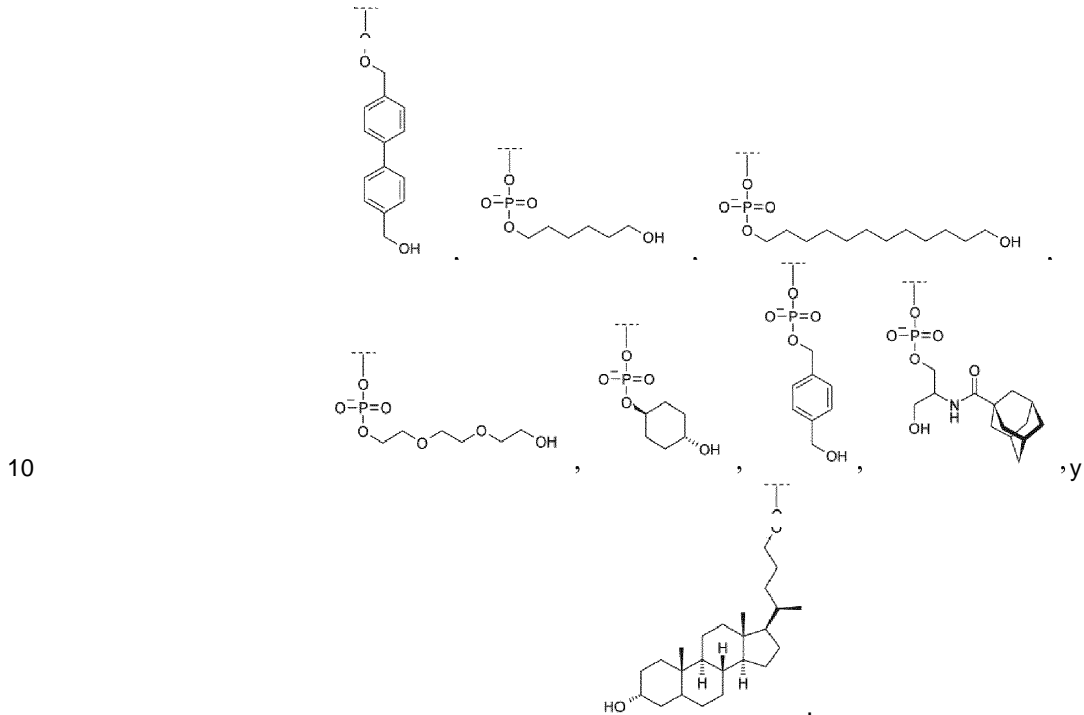
Referencias

- 45 1. a) Y. Tomari *et al.* Genes and Development 19 (2005), 517; b) P. Shankar *et al.* JAMA 11 (2005), 1367; c) Y. Dorsett *et al.* Nature Reviews 3 (2004), 318
- 50 2. a) P.D. Zamore *et al.* Cell 101, (2000), 25; b) S.M. Hammond *et al.* Nature 404 (2000), 293
3. a) G. Meister *et al.* Molecular Cell 15 (2004), 185.
4. S.M. Elbashir *et al.* Genes Dev. 15 (2001), 188.
5. S.J. Reich *et al.* Molecular Vision 9 (2003), 210.
6. a) Dorn *et al.* Nucleic Acids Research 32 (2004), e49; b) D. R. Thakker *et al.* PNAS 101 (2004), 17270; c) D.R. Thakker *et al.* Molecular Psychiatry 10 (2005), 714
7. V. Bitko *et al.* Nature Medicine 11 (2005), 50.
8. E. Song *et al.* Nature Medicine 9 (2003), 347.
9. D.A. Braasch *et al.* Biochemistry 42 (2003), 7967.
10. Harborth, Antisense Nucleic Acid Drug Devt, 2003
- 55 11. A.H.S. Hall *et al.* Nucleic Acids Research 32 (2004), 5991.
12. M. Amarzguioui *et al.* Nucleic Acids Research 31 (2003), 589.
13. F. Czauderna *et al.* Nucleic Acids Research 31 (2003), 2705.
14. T. Prakash *et al.* Journal of Medicinal Chemistry 48 (2005), 4247.
15. J. Elmen *et al.* Nucleic Acids Research 33 (2005), 439.
- 60 16. A.S. Boutorin, L.V. Guskova, E.M. Ivanova, N.D. Kobetz, V.F. Zafytova, A.S. RYTE, L.V. Yurchenko y V.V. Vlassov FEBS Lett. 254 (1989), p. 129
17. J. Wood *et al.* Cancer Research 60 (2000), 2178.
18. K. LaMontagne *et al.* Cancer Res. 66 (2006), 221.

65

Aspectos preferidos

1. Ácido ribonucleico de interferencia corto, ARNip, comprendiendo dicho ARNip dos cadenas de ARN separadas que son complementarias entre sí a lo largo de al menos 15 nucleótidos, en el que cada cadena es de 49 nucleótidos o menos, y en el que el extremo 3' terminal de al menos una cadena comprende un recubrimiento del extremo 3' que es un resto químico conjugado con el extremo 3' mediante el carbono 3', en el que la modificación se selecciona del grupo que consiste en:



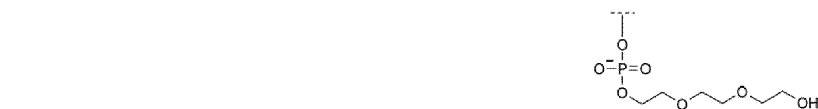
2. El ARNip de acuerdo con la realización preferida 1, en el que dicha modificación es:



3. El ARNip de acuerdo con la realización preferida 1, en el que dicha modificación es:



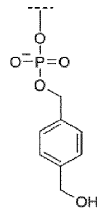
4. El ARNip de acuerdo con la realización preferida 1, en el que dicha modificación es:



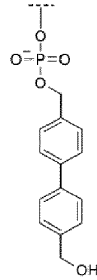
5. El ARNip de acuerdo con la realización preferida 1, en el que dicha modificación es:



6. El ARNip de acuerdo con la realización preferida 1, en el que dicha modificación es:

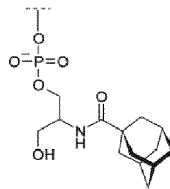


7. El ARNip de acuerdo con la realización preferida 1, en el que dicha modificación es:



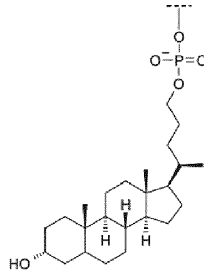
5

8. El ARNip de acuerdo con la realización preferida 1, en el que dicha modificación es:



10

9. El ARNip de acuerdo con la realización preferida 1, en el que dicha modificación es:



15

10. El ARNip de acuerdo con cualquiera de las realizaciones preferidas precedentes, en el que los dos primeros nucleótidos formadores de pares de bases en el extremo 3' de cada cadena se modifican.

20

11. El ARNip de acuerdo con cualquiera de las realizaciones preferidas precedentes, en el que los dos primeros nucleótidos formadores de pares de bases en el extremo 3' de cada cadena se modifican, en el que cada nucleótido modificado se selecciona de entre nucleótidos que tienen un enlace internucleosídico modificado seleccionado de entre enlaces fosfortioato, fosforoditioato, fosforoamidato, boranofosfonoato y amida.

25

12. El ARNip de acuerdo con cualquiera de las realizaciones preferidas precedentes, en el que los dos primeros nucleótidos formadores de pares de bases en el extremo 3' de cada cadena son restos de 2'-metoxietil ribonucleótidos.

30

13. El ARNip de acuerdo con cualquiera de las realizaciones preferidas precedentes, en el que la longitud total de cada cadena es 19 nucleótidos.

35

14. El ARNip de acuerdo con cualquiera de las realizaciones preferidas precedentes, en el que al menos un nucleótido adicional está modificado.

15. El ARNip de acuerdo con cualquiera de las realizaciones preferidas precedentes, que comprende un saliente de 1 a 6 nucleótidos en al menos uno del extremo 5' o el extremo 3'.

16. El ARNip de acuerdo con las realizaciones preferidas 1 a 14, en el que un extremo del ARNip es romo.

17. El ARNip de acuerdo con cualquiera de las realizaciones preferidas precedentes 1 a 14, en el que ambos extremos del ARNip son romos.
- 5 18. El ARNip de acuerdo con cualquiera de las realizaciones preferidas precedentes, que tiene estabilidad en un ensayo de ácido gástrico convencional que es mayor que un ARNip no modificado con la misma secuencia de nucleótidos.
- 10 19. El ARNip de acuerdo con cualquiera de las realizaciones preferidas precedentes, que tiene estabilidad en un ensayo de ácido gástrico que es mayor de o igual a 50 % después de 30 minutos de exposición.
- 20 20. El ARNip de acuerdo con cualquiera de las realizaciones preferidas precedentes, que tiene estabilidad en un ensayo de suero convencional que es mayor que un ARNip no modificado con la misma secuencia de nucleótidos.
- 15 21. El ARNip de acuerdo con cualquiera de las realizaciones preferidas precedentes, que tiene estabilidad en un ensayo de suero convencional que es mayor de o igual a 50 % después de 30 minutos de exposición.
- 20 22. El ARNip de acuerdo con cualquiera de las realizaciones preferidas precedentes, que tiene estabilidad en un ensayo de lavado intestinal convencional que es mayor que un ARNip no modificado con la misma secuencia de nucleótidos.
- 25 23. El ARNip de acuerdo con cualquiera de las realizaciones preferidas precedentes, que tiene una biodisponibilidad potenciada en comparación con un ARNip no modificado de la misma secuencia de nucleótidos.
- 30 24. Composición farmacéutica que comprende el ARNip de acuerdo con cualquiera de las realizaciones preferidas precedentes.
- 35 25. El ARNip de acuerdo con cualquiera de las realizaciones preferidas precedentes, para su uso como medicamento.
26. Uso del ARNip de acuerdo con cualquiera de las realizaciones preferidas precedentes, en la preparación de un medicamento.
27. Uso de acuerdo con la realización preferida 26, en el que el gen al que se dirige el ARNip se expresa en células endoteliales.

LISTADO DE SECUENCIAS

- <110> Novartis International Pharmaceutical, Ltd.
- 40 <120> Ácido ribonucleico de interferencia corto (ARNip) para administración oral
- <130> 50152-WO-PCT
- 45 <140> PCT/EP07/003867
- <141> 02-05-2007
- <150> 0608838.9
- <151> 04-05-2006
- 50 <160> 930
- <170> PatentIn versión 3.3
- 55 <210> 1
- <211> 21
- <212> ADN
- <213> *Homo sapiens*
- 60 <400> 1
- uauaagaacu uguuaacugt g 21
- <210> 2
- <211> 21
- <212> ADN
- 65 <213> *Homo sapiens*

	<400> 2 uacgguuuca agcaccugct g	21
5	<210> 3 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
10	<400> 3 uuuauvcuca gcaagauugt a	21
15	<210> 4 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
20	<400> 4 uuauvcuccu gaaagccgga g	21
25	<210> 5 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
30	<400> 5 uugagggaua ccauauvcgg t	21
35	<210> 6 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
40	<400> 6 uugauaaaua acgaguagcc a	21
45	<210> 7 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
50	<400> 7 uuauvcuac aauvcggc g	21
55	<210> 8 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
60	<400> 8 uuagguagc uaauvcggca g	21
65	<210> 9 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
70	<400> 9 uugcucuuga gguaguugga g	21
75	<210> 10 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
80	<400> 10 uuugcuuau aaaaugccc a	21

ES 2 595 079 T3

5	<210> 11 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 11 uugacaauua gaguggcagt g	21
10	<210> 12 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
15	<400> 12 uuauaauga uagguaguca g	21
20	<210> 13 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
25	<400> 13 uugaguaugu aaaccacua t	21
30	<210> 14 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 14 uuccauagug augggcuct t	21
35	<210> 15 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
40	<400> 15 ucuguuauua acuguccgca g	21
45	<210> 16 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 16 uugggaugua gucuuacca t	21
50	<210> 17 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
55	<400> 17 uguuagagug aucagcucca g	21
60	<210> 18 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
65	<400> 18 uuuccaucag ggaucaaagt g	21
	<210> 19	

ES 2 595 079 T3

	<211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 19	
5	uugaacucuc guguucaagg g	21
	<210> 20 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
10		
	<400> 20 uagacuuguc cgagguucct t	21
15		
	<210> 21 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
20		
	<400> 21 uugaggacaa gaguauggcc t	21
25		
	<210> 22 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
30		
	<400> 22 uuacugguua cucucaaguc a	21
35		
	<210> 23 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
40		
	<400> 23 uuccagcuca gcguggucgt a	21
45		
	<210> 24 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
50		
	<400> 24 ugcuucggaa ugauuauggt t	21
55		
	<210> 25 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
60		
	<400> 25 uugacuguug cuucacaggt c	21
65		
	<210> 26 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
70		
	<400> 26 ucauccauuu guacuccugg g	21
75		
	<210> 27 <211> 21 <212> ADN	

	<213> <i>Homo sapiens</i>	
5	<400> 27 ugguuucuug ccuuguucca g	21
	<210> 28 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
10	<400> 28 uuaggcucca uguguagugc t	21
15	<210> 29 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
20	<400> 29 ucuagaguca gccacaacca a	21
25	<210> 30 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
30	<400> 30 uaauuaacga guagccacga g	21
35	<210> 31 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
40	<400> 31 uaaccauaca acuuccggcg a	21
45	<210> 32 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
50	<400> 32 uucacauuga caauuagagt g	21
55	<210> 33 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
60	<400> 33 auguaaaccc acuauuucct g	21
65	<210> 34 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
70	<400> 34 auccucuca guuacgucct t	21
75	<210> 35 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	

ES 2 595 079 T3

	<400> 35 uuguauaaau cccugcaucc t	21
5	<210> 36 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
10	<400> 36 uuuaaccaua caacuuccgg c	21
15	<210> 37 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
20	<400> 37 uacaaugcc caugacugt t	21
25	<210> 38 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
30	<400> 38 auguuaggug acguaaccg g	21
35	<210> 39 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
40	<400> 39 uaagucacgu ugcucuuga g	21
45	<210> 40 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
50	<400> 40 uuugcucuug agguaguugg a	21
55	<210> 41 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
60	<400> 41 uuuccuguca guauggcaut g	21
65	<210> 42 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
70	<400> 42 uacuguagug cauuguucug t	21
75	<210> 43 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
80	<400> 43 auaauaacg aguagccacg a	21

5	<210> 44 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 44 uuguagguug agggauacca t	21
10	<210> 45 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
15	<400> 45 uugaacagug agguaugcug a	21
20	<210> 46 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
25	<400> 46 uuuaccaucc uguuguacat t	21
30	<210> 47 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 47 uuucacauug acauuagag t	21
35	<210> 48 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
40	<400> 48 auacuguagu gcauuguuct g	21
45	<210> 49 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 49 uacucucaag ucaaucuuga g	21
50	<210> 50 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
55	<400> 50 aaauaaguca cguuugcuct t	21
60	<210> 51 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
65	<400> 51 uaauagacug guaacuuuca t	21
	<210> 52	

ES 2 595 079 T3

	<211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
5	<400> 52 uagaagguug accacauuga g	21
10	<210> 53 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
15	<400> 53 uagcugauca uguagcuggg a	21
20	<210> 54 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
25	<400> 54 uugcuguccc aggaaauuct g	21
30	<210> 55 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
35	<400> 55 augauuucca aguucgucut t	21
40	<210> 56 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
45	<400> 56 uaauguacac gacuccaugt t	21
50	<210> 57 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
55	<400> 57 uucaucugga uccaugacga t	21
60	<210> 58 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
65	<400> 58 ugauucucca gguuuccugt g	21
70	<210> 59 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
75	<400> 59 uagaccguac augucagcgt t	21
80	<210> 60 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	

ES 2 595 079 T3

	<400> 60 uucuggugua guauaaucag g	21
5	<210> 61 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
10	<400> 61 uuucgugccg ccaggucct g	21
15	<210> 62 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
20	<400> 62 21 uucuucacaa ggguaugggt t	21
25	<210> 63 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
30	<400> 63 ucaauuucca aagaguaucc a	21
35	<210> 64 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
40	<400> 64 21 uaguucaauu ccaugagacg g	21
45	<210> 65 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
50	<400> 65 aacauggcaa ucaccgccgt g	21
55	<210> 66 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
60	<400> 66 uccucaaau caaugccuga g	21
65	<210> 67 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
70	<400> 67 uacaaguuc uuaugcugat g	21
75	<210> 68 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
80	<400> 68	

	ugauaucgga agaacaau ^g t a	21
5	<210> 69 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
10	<400> 69 ugugcuauua gagaacaugg t	21
15	<210> 70 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
20	<400> 70 uucuacauca cugagggact t	21
25	<210> 71 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
30	<400> 71 ucuuuaaacc acaugaucug t	21
35	<210> 72 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
40	<400> 72 ucuugcacia agugacacgt t	21
45	<210> 73 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
50	<400> 73 ugauuauugg gccaaagcca g	21
55	<210> 74 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
60	<400> 74 auuuguacia agcugacaca t	21
65	<210> 75 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
70	<400> 75 uaaaauauccc gggccaagcc a	21
75	<210> 76 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
80	<400> 76 aaccauacca cuguccguct g	21

ES 2 595 079 T3

	<210> 77	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
5		
	<400> 77	
	ugucaucgga gugauaucg g	21
10		
	<210> 78	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
15		
	<400> 78	
	ucucaaacgu agaucuguct g	21
20		
	<210> 79	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
25		
	<400> 79	
	uccuccacaa auccagagct g	21
30		
	<210> 80	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
35		
	<400> 80	
	uaaaugaccg aggccaaguc a	21
40		
	<210> 81	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
45		
	<400> 81	
	uaaccaaggu acuucgcagg g	21
50		
	<210> 82	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
55		
	<400> 82	
	uaggcaaacc cacagaggcg g	21
60		
	<210> 83	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
65		
	<400> 83	
	uggcaucaua aggcacugct t	21
70		
	<210> 84	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
75		
	<400> 84	
	uugaguggug ccguacuggt a	21
80		
	<210> 85	
	<211> 21	

ES 2 595 079 T3

	<212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
5	<400> 85 uuuccaaaga guauccaagt t	21
10	<210> 86 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
15	<400> 86 uugucgucug auucccagg t	21
20	<210> 87 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
25	<400> 87 uaagaggaua uuucgugccg c	21
30	<210> 88 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
35	<400> 88 uauguacaua auagacuggt a	21
40	<210> 89 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
45	<400> 89 uuacaaguuu cuuauugcuga t	21
50	<210> 90 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
55	<400> 90 uaggucucgg uuuacaagut t	21
60	<210> 91 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
65	<400> 91 uuaggucucg guuuacaagt t	21
70	<210> 92 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
75	<400> 92 uccgauaaga ggauuuucg t	21
80	<210> 93 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	

ES 2 595 079 T3

	<400> 93 uuuacaaguu ucuuugcug a	21
5	<210> 94 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
10	<400> 94 ucugauucuc cagguuuct g	21
15	<210> 95 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
20	<400> 95 uucaauaca ugcugaguc t	21
25	<210> 96 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
30	<400> 96 uuuguugacc gcuucacaut t	21
35	<210> 97 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
40	<400> 97 auagcugauc auguagcugg g	21
45	<210> 98 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
50	<400> 98 uauccggacu gguagccgct t	21
55	<210> 99 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
60	<400> 99 uacaugucag cguuugagug g	21
65	<210> 100 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 100 uaucggaaga acaauguagt c	21
	<210> 101 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 101	

ES 2 595 079 T3

	uuccuguuga ccaagagcgt g	21
5	<210> 102 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
10	<400> 102 uugagcuccg acaucagcgc g	21
15	<210> 103 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
20	<400> 103 uuggauucga uggugaagcc g	21
25	<210> 104 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
30	<400> 104 uucaugcaca augaccucgg t	21
35	<210> 105 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
40	<400> 105 uuaccaagga auaaucggcg g	21
45	<210> 106 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
50	<400> 106 ucuuuguacc acacgaugct g	21
55	<210> 107 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
60	<400> 107 uugcagucga gcagaagcgg g	21
65	<210> 108 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
70	<400> 108 uucagcuacc ugaagccgct t	21
75	<210> 109 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
80	<400> 109 uacaccuugu cgaagaugct t	21

ES 2 595 079 T3

	<210> 110 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
5	<400> 110 uaccacugga acucgggcgg g	21
10	<210> 111 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
15	<400> 111 uagcagacgu agcugccugt g	21
20	<210> 112 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 112 uuguggaugc cgaagcgga g	21
25	<210> 113 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
30	<400> 113 ucacagucuu auucuuuccc t	21
35	<210> 114 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
40	<400> 114 uccgugaugu ucaaggucgg g	21
45	<210> 115 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 115 auaguggccc ucgugcucgg g	21
50	<210> 116 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
55	<400> 116 aagcacugca ucuccagcga g	21
60	<210> 117 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 117 ucauagagcu cguugccugt g	21
65	<210> 118 <211> 21	

ES 2 595 079 T3

	<212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
5	<400> 118 aggauacacga ucuccaugct g	21
10	<210> 119 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
15	<400> 119 ucaaguucug cgugagcccga g	21
20	<210> 120 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
25	<400> 120 ucuguuggga gcgucgcucg g	21
30	<210> 121 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
35	<400> 121 uagcccgucu ugaugucugc g	21
40	<210> 122 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
45	<400> 122 uucauccugg aggaaccacg g	21
50	<210> 123 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
55	<400> 123 aacaccuugc aguagggcct g	21
60	<210> 124 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
65	<400> 124 ugcgugguca ccgcccucca g	21
70	<210> 125 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
75	<400> 125 ucguaggaca gguauucgca t	21
80	<210> 126 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	

ES 2 595 079 T3

	<400> 126 auacgagccc aggcugugct g	21
5	<210> 127 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
10	<400> 127 uuguugauga auggcugcuc a	21
15	<210> 128 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
20	<400> 128 uagauguccc gggcaaggcc a	21
25	<210> 129 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
30	<400> 129 uugacgcagc ccuuggguct g	21
35	<210> 130 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
40	<400> 130 uucugguugg aguccgcca g	21
45	<210> 131 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
50	<400> 131 ugcaccgaca gguacuucut g	21
55	<210> 132 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
60	<400> 132 augcgugccu ugauguacut g	21
65	<210> 133 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
70	<400> 133 uacuuguagc ugucggcuug g	21
75	<210> 134 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
80	<400> 134	

ES 2 595 079 T3

	uuccaugguc agcgggcuca g	21
5	<210> 135 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
10	<400> 135 uuugagccac ucgacgcuga t	21
15	<210> 136 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
20	<400> 136 uucgauggug aagccgucgg g	21
25	<210> 137 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
30	<400> 137 uaccaaggaa uaaucggcgg g	21
35	<210> 138 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
40	<400> 138 ucaugcacia ugaccucggt g	21
45	<210> 139 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
50	<400> 139 uugucgaaga ugcuuucagg g	21
55	<210> 140 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
60	<400> 140 uguauuacuc auauuaccaa g	21
65	<210> 141 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
70	<400> 141 uucuugucua ugccugcuct c	21
75	<210> 142 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
80	<400> 142 uauuaccaag gaauaucgg c	21

ES 2 595 079 T3

	<210> 143	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
5		
	<400> 143	
	uuuguaccac acgaugcugg g	21
10		
	<210> 144	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
15		
	<400> 144	
	augaccucgg ugcucuccg a	21
20		
	<210> 145	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 145	
	uugaugucug cgugggccg c	21
25		
	<210> 146	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
30		
	<400> 146	
	uguaccacug gaacucgggc g	21
35		
	<210> 147	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 147	
	ugugucguug gcauguacct c	21
40		
	<210> 148	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
45		
	<400> 148	
	augcacguuc ugcagucga g	21
50		
	<210> 149	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 149	
	ugucguuggc auguaccucg t	21
55		
	<210> 150	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
60		
	<400> 150	
	cuggauguca uagagcucgt t	21
65		
	<210> 151	
	<211> 21	

ES 2 595 079 T3

	<212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
5	<400> 151 uaagcuuaca aucuggcccg t	21
10	<210> 152 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
15	<400> 152 uauucuacaca ucaacgugct g	21
20	<210> 153 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
25	<400> 153 uauguucacg uuauccucct t	21
30	<210> 154 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
35	<400> 154 uuuaaggaca ccaauaucug g	21
40	<210> 155 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
45	<400> 155 ugaaauuuga ugucauucca g	21
50	<210> 156 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
55	<400> 156 uuguuuacaa guuagaggca a	21
60	<210> 157 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
65	<400> 157 uucauugcac ugcagaccct t	21
70	<210> 158 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
75	<400> 158 uagaauauca gguacuucacat g	21
80	<210> 159 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	

	<400> 159 uucaauugca auaugaucag a	21
5	<210> 160 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
10	<400> 160 uagccaacca auauugucca a	21
15	<210> 161 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
20	<400> 161 uacuucuaua ugaucuggca a	21
25	<210> 162 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
30	<400> 162 uuugguauca gcagggcugg g	21
35	<210> 163 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
40	<400> 163 uguacuauca gggucuuugt t	21
45	<210> 164 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
50	<400> 164 uucugauuuc agcccauuct t	21
55	<210> 165 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
60	<400> 165 uuguugacgc aucuucagg t	21
65	<210> 166 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 166 auagcauua acauaaaggt a	21
	<210> 167 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 167	

	uuugugacuu uccauuagca t	21
5	<210> 168 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
10	<400> 168 uaaaugaaac gggacuggct g	21
15	<210> 169 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 169 uacuaauugu acucacgcct t	21
20	<210> 170 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
25	<400> 170 uugaauaugu ugccaagcct c	21
30	<210> 171 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
35	<400> 171 uuauugcaua ugaaccaca a	21
40	<210> 172 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 172 uaaagcgugg uauucacgua g	21
45	<210> 173 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
50	<400> 173 auuaaggcuu caaaguccct t	21
55	<210> 174 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 174 uucugcaciaa gucaucccg c a	21
60	<210> 175 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
65	<400> 175 uaaauguag gaucugggut g	21

	<210> 176	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
5		
	<400> 176	
	uaguugagug uaacaaucuc a	21
10		
	<210> 177	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
15		
	<400> 177	
	uaagcuaaca aucucccaua g	21
20		
	<210> 178	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 178	
	uaaggcucag agcugaugut g	21
25		
	<210> 179	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
30		
	<400> 179	
	auguccagug ucaaucacgt t	21
35		
	<210> 180	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
40		
	<400> 180	
	uucuguccua ggccgcuuct t	21
45		
	<210> 181	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
50		
	<400> 181	
	uuaaguagca ccgaagucaa g	21
55		
	<210> 182	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 182	
	uaacccaucc uucuugaugc g	21
60		
	<210> 183	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 183	
	uugguugcca ggucaaaaut a	21
65		
	<210> 184	
	<211> 21	

ES 2 595 079 T3

	<212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
5	<400> 184 uagauuagga ugggaaaggc t	21
10	<210> 185 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
15	<400> 185 uucuccaguc uguagcccug g	21
20	<210> 186 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
25	<400> 186 uugaaauuug augucauucc a	21
30	<210> 187 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
35	<400> 187 uuaaggacac caauaucugg g	21
40	<210> 188 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
45	<400> 188 uuugaaagau auguucacgt t	21
50	<210> 189 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
55	<400> 189 uuuacuucua uaugaucugg c	21
60	<210> 190 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
65	<400> 190 uuaucuucac aucaacgugc t	21
70	<210> 191 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
75	<400> 191 ugacuuucca uuagcaucgt c	21
80	<210> 192 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	

ES 2 595 079 T3

	<400> 192 aauguacuc acgccuucct a	21
5	<210> 193 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
10	<400> 193 auacuaauug uacucacgcc t	21
15	<210> 194 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
20	<400> 194 uuuauucuca caucaacgug c	21
25	<210> 195 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
30	<400> 195 uauacuaauu guacucacgc c	21
35	<210> 196 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
40	<400> 196 ugucacuuga auauguugcc a	21
45	<210> 197 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
50	<400> 197 uccuaagcua acaaucucc a	21
55	<210> 198 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
60	<400> 198 aucuugaugg uucguaucct g	21
65	<210> 199 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 199 uccuuuguag auuaggaugg g	21
	<210> 200 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 200	

ES 2 595 079 T3

	auauguucac guuauccccc t	21
5	<210> 201 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
10	<400> 201 uaaaucucug gaaacgaccc t	21
15	<210> 202 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
20	<400> 202 uuacacauga acuccacgut g	21
25	<210> 203 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
30	<400> 203 uauacucaga uuuaucaact t	21
35	<210> 204 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
40	<400> 204 uagcggugca gaguguggct g	21
45	<210> 205 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
50	<400> 205 uucaaacuga cccucgcucg g	21
55	<210> 206 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
60	<400> 206 uucugcaguu agagguuggt g	21
65	<210> 207 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
70	<400> 207 aucggaauua auaagccact g	21
75	<210> 208 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
80	<400> 208 uacaaggac cauccugcgt g	21

ES 2 595 079 T3

	<210> 209	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
5		
	<400> 209	
	uuguuggcgg gcaacccugc t	21
10		
	<210> 210	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
15		
	<400> 210	
	auagcaacug augccucca g	21
20		
	<210> 211	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 211	
	ugaggguuac agcugacggt g	21
25		
	<210> 212	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
30		
	<400> 212	
	ucgauguggu gaauguccg t	21
35		
	<210> 213	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
40		
	<400> 213	
	ucucggugua ugcacuucut g	21
45		
	<210> 214	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
50		
	<400> 214	
	uuucucuguu gcguccgact t	21
55		
	<210> 215	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 215	
	uuccaccaa ugcaggugua g	21
60		
	<210> 216	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 216	
	uugucugggc caaucuugct c	21
65		
	<210> 217	
	<211> 21	

ES 2 595 079 T3

	<212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
5	<400> 217 uccggucaaa uaaugccucg g	21
10	<210> 218 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
15	<400> 218 uuugaguccg ccauuggcaa g	21
20	<210> 219 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
25	<400> 219 uuugccuaag accagucgt c	21
30	<210> 220 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
35	<400> 220 uccagcaguc uucaagact g	21
40	<210> 221 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
45	<400> 221 uccgauagag uuacccgcca a	21
50	<210> 222 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
55	<400> 222 uugucagagg gcaccacaga g	21
60	<210> 223 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
65	<400> 223 uuggaggcau acuccacgat g	21
70	<210> 224 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
75	<400> 224 ucucggucc gaccggacgt g	21
80	<210> 225 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	

	<400> 225 ucugguacca ggcauuuggt c	21
5	<210> 226 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
10	<400> 226 uuguccagcc cgauagccuc t	21
15	<210> 227 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
20	<400> 227 uuuagccacu ggaugugcgg c	21
25	<210> 228 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
30	<400> 228 uguagccucc aauucugugg t	21
35	<210> 229 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
40	<400> 229 uucaaucgug gcucgaagca c	21
45	<210> 230 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
50	<400> 230 aucuccaugg auacuccaca g	21
55	<210> 231 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
60	<400> 231 uuucaaccag cgcagugugg g	21
65	<210> 232 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 232 uagagcuccg ggugucggga a	21
	<210> 233 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 233	

ES 2 595 079 T3

	uuaccgaugg guaaaucuct g	21
5	<210> 234 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
10	<400> 234 aaaucucugg uaacgaccct t	21
15	<210> 235 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 235 uauagcaacu gaugccuccc a	21
20	<210> 236 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
25	<400> 236 uuucaaacug acccucgcuc g	21
30	<210> 237 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
35	<400> 237 auacucagau uuaucaacut t	21
40	<210> 238 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
45	<400> 238 uaccgauggg uaaaucucug g	21
50	<210> 239 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
55	<400> 239 auacaaggga ccauccugcg t	21
60	<210> 240 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
65	<400> 240 uacucagauu uaucaacuut g	21
	<210> 241 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 241 ucgguguaug cacuucuugg a	21

ES 2 595 079 T3

	<210> 242	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
5		
	<400> 242	
	uacuccacga ugacauacaa g	21
10		
	<210> 243	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
15		
	<400> 243	
	ucggaauuaa uaagccacug g	21
20		
	<210> 244	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 244	
	acagagucca uuaugaugct c	21
25		
	<210> 245	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
30		
	<400> 245	
	uuugucggug guauuaacuc c	21
35		
	<210> 246	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 246	
	gaguccauua ugaugcucca g	21
40		
	<210> 247	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
45		
	<400> 247	
	uaucggaauu auaagccac t	21
50		
	<210> 248	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
55		
	<400> 248	
	auccggucaa auaaugccuc g	21
60		
	<210> 249	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 249	
	uucucuguug cguccgacut c	21
65		
	<210> 250	
	<211> 21	

	<212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
5	<400> 250 auguggugaa uguccccgugc g	21
10	<210> 251 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
15	<400> 251 uuuauuagga acaucugcct g	21
20	<210> 252 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
25	<400> 252 uugaucuaac ugaagcaccg g	21
30	<210> 253 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
35	<400> 253 auuguuuugga ugguaagcct g	21
40	<210> 254 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
45	<400> 254 uaauuagcca guuagugggt t	21
50	<210> 255 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
55	<400> 255 uucguuucca uggaggugca a	21
60	<210> 256 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
65	<400> 256 ucaucuaaug ucagauucgg g	21
70	<210> 257 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
75	<400> 257 uacuuguuga gugucucagt t	21
80	<210> 258 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	

	<400> 258 augacgugcc aagaacucct t	21
5	<210> 259 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
10	<400> 259 uuucccagga ccucgauagca a	21
15	<210> 260 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
20	<400> 260 aagagauuuu ccuucaucga t	21
25	<210> 261 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
30	<400> 261 uugaggagau gcuccuguga g	21
35	<210> 262 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
40	<400> 262 ucuuguggca uagaucuggc t	21
45	<210> 263 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
50	<400> 263 auagugccug uccagagcca g	21
55	<210> 264 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
60	<400> 264 ucaacgagag cauccagccc t	21
65	<210> 265 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 265 augcauagcc aggaucuuga g	21
	<210> 266 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 266	

	uuggagguac cucaacagct c	21
5	<210> 267 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
10	<400> 267 ucaggguguu gguuauucut t	21
15	<210> 268 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 268 aucuguaaua uuugacaugt c	21
20	<210> 269 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
25	<400> 269 ugcuugucuc guuccacuug g	21
30	<210> 270 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 270 uucagagguu ggaagagaca t	21
35	<210> 271 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
40	<400> 271 uuggauggua agccuggcgg a	21
45	<210> 272 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
50	<400> 272 uaaagaugug acguucaacg g	21
55	<210> 273 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 273 ucuaacugaa gcaccggcca g	21
60	<210> 274 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
65	<400> 274 ucaacgggaa ugauggugct t	21

ES 2 595 079 T3

	<210> 275	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
5		
	<400> 275	
	uuguuuggau gguaagccug g	21
10		
	<210> 276	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
15		
	<400> 276	
	uuuggauggu aagccuggcg g	21
20		
	<210> 277	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 277	
	uuugaucuaa cugaagcacc g	21
25		
	<210> 278	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
30		
	<400> 278	
	uucaacggga augauggugc t	21
35		
	<210> 279	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 279	
	ugcuucguuu ccauggaggt g	21
40		
	<210> 280	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
45		
	<400> 280	
	ucuggcuucc aaaccucut t	21
50		
	<210> 281	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
55		
	<400> 281	
	augcuaauua gccaguuagt g	21
60		
	<210> 282	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 282	
	agauauuccu ucaucgaugg t	21
65		
	<210> 283	
	<211> 21	

	<212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
5	<400> 283 uuauuaggaa caucugccug c	21
10	<210> 284 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
15	<400> 284 cuaauuagcc aguuaguggg t	21
20	<210> 285 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
25	<400> 285 ugaucuaacu gaagcaccgg c	21
30	<210> 286 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
35	<400> 286 aauuguuugg augguaagcc t	21
40	<210> 287 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
45	<400> 287 uggaugguaa gccuggcgga a	21
50	<210> 288 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
55	<400> 288 uugcugacca ggccaugcat a	21
60	<210> 289 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
65	<400> 289 aucuggcuuc caaacccuct t	21
70	<210> 290 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
75	<400> 290 aaugguuuga ucuaacugaa g	21
80	<210> 291 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	

	<400> 291 uccauggagg ugcaaaggcc g	21
5	<210> 292 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
10	<400> 292 augauggugc uucguuucca t	21
15	<210> 293 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
20	<400> 293 uguuuggaug gaaagccugg c	21
25	<210> 294 <211> 21 <212> ADN	
30	<213> <i>Homo sapiens</i> <400> 294 uucuuguggc auagaucugg c	21
35	<210> 295 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
40	<400> 295 agggucaacg agagcaucca g	21
45	<210> 296 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
50	<400> 296 auaggcgaug aucacaacat a	21
55	<210> 297 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
60	<400> 297 auacuuguug agugucucag t	21
65	<210> 298 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 298 aaugauggug cuucguuucc a	21
	<210> 299 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 299	

	cuuuuuuagg acaucugcc t	21
5	<210> 300 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
10	<400> 300 uaggagguaa cacgaugacg t	21
15	<210> 301 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
20	<400> 301 uuuaguguca auuuaguggc a	21
25	<210> 302 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
30	<400> 302 uuucuuggg gucaauucct a	21
35	<210> 303 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
40	<400> 303 uugggucuug ugaauaagct g	21
45	<210> 304 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
50	<400> 304 uucacuucuu agaacauaga g	21
55	<210> 305 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
60	<400> 305 uuggaugagu agacggucct t	21
65	<210> 306 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
70	<400> 306 auuacuaaga ucuucaccut t	21
75	<210> 307 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
80	<400> 307 uugguuuau cagccuuggt g	21

ES 2 595 079 T3

	<210> 308	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
5		
	<400> 308	
	aucacuacug uuuaucugca g	21
10		
	<210> 309	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
15		
	<400> 309	
	auccguaaca gcauccgcca g	21
20		
	<210> 310	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 310	
	auguauagcu agaaucuuga g	21
25		
	<210> 311	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
30		
	<400> 311	
	aagaugaccc gcauggcccg g	21
35		
	<210> 312	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 312	
	ucucaguacc ucauguaggt g	21
40		
	<210> 313	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
45		
	<400> 313	
	uuugaccaag uagcgcuuct g	21
50		
	<210> 314	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
55		
	<400> 314	
	uucguuaggu acauauca t	21
60		
	<210> 315	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 315	
	augaguacuu cauuccucut t	21
65		
	<210> 316	
	<211> 21	

	<212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
5	<400> 316 uuggguggua gucagagcug t	21
10	<210> 317 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
15	<400> 317 uuucuaaacc augcaaggga a	21
20	<210> 318 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
25	<400> 318 ucauguguaa auucuauguc t	21
30	<210> 319 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
35	<400> 319 uuaagucaca ugcgguaca a	21
40	<210> 320 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
45	<400> 320 uguauuguug cccaugucct c	21
50	<210> 321 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
55	<400> 321 ugaccugcug uuauuggagt g	21
60	<210> 322 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
65	<400> 322 aaauauaggc aggugguuct a	21
70	<210> 323 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
75	<400> 323 accuugacga ugaacuuct g	21
80	<210> 324 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	

	<400> 324 uuucaagguu cguccgugut g	21
5	<210> 325 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
10	<400> 325 ugagguaaac uaaaauccug a	21
15	<210> 326 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
20	<400> 326 uucuggccaa ugaaggcgua g	21
25	<210> 327 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
30	<400> 327 uuuaaguguc aauiuagugg c	21
35	<210> 328 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
40	<400> 328 uagaacauag agugccaugg g	21
45	<210> 329 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
50	<400> 329 aauuacuaag aucuucacct t	21
55	<210> 330 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
60	<400> 330 uaacauugga ugaguagacg g	21
65	<210> 331 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 331 ucuuagaaca uagagugcca t	21
	<210> 332 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 332	

ES 2 595 079 T3

	uggcauuag ucacauugcg g	21
5	<210> 333 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
10	<400> 333 uagccuuggu uaaaucagcc t	21
15	<210> 334 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
20	<400> 334 uucuuguggg ucaauuccua t	21
25	<210> 335 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
30	<400> 335 uaucacuacu guuuauucgc a	21
35	<210> 336 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
40	<400> 336 ucaggcugaa ggauacuucg t	21
45	<210> 337 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
50	<400> 337 uguguuaauu cuaugucuga a	21
55	<210> 338 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
60	<400> 338 uauuguugcc cauguccua t	21
65	<210> 339 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
70	<400> 339 uuguggguca auuccuauaa g	21
75	<210> 340 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
80	<400> 340 auuucuugug ggucaauucc t	21

ES 2 595 079 T3

	<210> 341	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
5		
	<400> 341	
	uguuauugga guggccaccg a	21
10		
	<210> 342	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
15		
	<400> 342	
	ucuguaaaau uguucacuct c	21
20		
	<210> 343	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
25		
	<400> 343	
	uugcgguaca acuaucacua c	21
30		
	<210> 344	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
35		
	<400> 344	
	augaguagac gguccuucgg a	21
40		
	<210> 345	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
45		
	<400> 345	
	uaauuacuaa gaucuucacc t	21
50		
	<210> 346	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
55		
	<400> 346	
	ugaaacaacc uugacgauga a	21
60		
	<210> 347	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
65		
	<400> 347	
	ugaucaagcc auguauagct a	21
	<210> 348	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 348	
	uguaauuacu aagaucuca c	21
	<210> 349	
	<211> 21	

	<212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
5	<400> 349 ugaauuugac caaguagcgc t	21
10	<210> 350 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
15	<400> 350 uacuucguua gguacauauc a	21
20	<210> 351 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
25	<400> 351 uguaguaaca gucuuccuca a	21
30	<210> 352 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
35	<400> 352 uggacgauaa ucuagcaaca g	21
40	<210> 353 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
45	<400> 353 uauggcagaa uuggccauca t	21
50	<210> 354 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
55	<400> 354 uuucaccugg aggacagggc t	21
60	<210> 355 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
65	<400> 355 ucacuugggc auuaacacut t	21
70	<210> 356 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
75	<400> 356 acuuccucuu ugcacuuggt g	21
80	<210> 357 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	

	<400> 357 ugagugugca uuccuugaug a	21
5	<210> 358 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
10	<400> 358 ucccuucuug gcagggcagc c	21
15	<210> 359 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
20	<400> 359 gacugugcag ucccuagcut t	21
25	<210> 360 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
30	<400> 360 aucaugaugc aggccuucca a	21
35	<210> 361 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
40	<400> 361 uucugagucu caacuguagt a	21
45	<210> 362 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
50	<400> 362 uaaucuagca acagacguaa g	21
55	<210> 363 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
60	<400> 363 ucaacuguag uaacagucut c	21
65	<210> 364 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
70	<400> 364 cucaacugua guaacaguct t	21
75	<210> 365 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
80	<400> 365	

	agcaacagac gaaagaacca g	21
5	<210> 366 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
10	<400> 366 ucugagucuc aacuguagua a	21
15	<210> 367 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
20	<400> 367 uuccuuucac cuggaggaca g	21
25	<210> 368 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
30	<400> 368 uuggacgaua aucuagcaac a	21
35	<210> 369 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
40	<400> 369 acuguaguua cagucuucct c	21
45	<210> 370 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
50	<400> 370 ucaugaugca ggccuuccaa g	21
55	<210> 371 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
60	<400> 371 ucaauuccaa ucccuuggag t	21
65	<210> 372 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
70	<400> 372 gugcaguccc uagcuuucct t	21
75	<210> 373 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
80	<400> 373 ccaaguucug agucucaact g	21

ES 2 595 079 T3

	<210> 374	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
5		
	<400> 374	
	gauaaucuag caacagacgt a	21
10		
	<210> 375	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
15		
	<400> 375	
	uuauggcaga auuggccauc a	21
20		
	<210> 376	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 376	
	caaguucuga gucucaacug t	21
25		
	<210> 377	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
30		
	<400> 377	
	ugugcaguucc cuagcuuucc t	21
35		
	<210> 378	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 378	
	ucccuuggag uugaugucag t	21
40		
	<210> 379	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
45		
	<400> 379	
	auggcagaau uggccaucat g	21
50		
	<210> 380	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
55		
	<400> 380	
	uggccaucou gaugcaggcc t	21
60		
	<210> 381	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 381	
	gucacuuggg cauuaacact t	21
65		
	<210> 382	
	<211> 21	

	<212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
5	<400> 382 gcuuauggca gaauuggcca t	21
10	<210> 383 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
15	<400> 383 cgauaaucua gcaacagacg t	21
20	<210> 384 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
25	<400> 384 ucucaacugu aguaacaguc t	21
30	<210> 385 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
35	<400> 385 aucuagcaac agacguaaga a	21
40	<210> 386 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
45	<400> 386 agucacuugg gcauuaacac t	21
50	<210> 387 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
55	<400> 387 agggcuuaug gcagaauugg c	21
60	<210> 388 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
65	<400> 388 ugagucuaa cuguaguaac a	21
70	<210> 389 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
75	<400> 389 aguucugagu cucaacugua g	21
80	<210> 390 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	

	<400> 390 uuuggacgau aaucuagcaa c	21
5	<210> 391 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
10	<400> 391 ccucaauucc aaucccuugg a	21
15	<210> 392 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
20	<400> 392 uggcagaauu ggccaucaug a	21
25	<210> 393 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
30	<400> 393 cuguaguaac agucuuccuc a	21
35	<210> 394 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
40	<400> 394 ucuagcaaca gacguaagaa c	21
45	<210> 395 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
50	<400> 395 acgauaaucu agcaacagac g	21
55	<210> 396 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
60	<400> 396 agucucaacu guaguaacag t	21
65	<210> 397 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 397 acagggcuua uggcagaaut g	21
	<210> 398 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 398	

	aaucuagcaa cagacguaag a	21
5	<210> 399 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
10	<400> 399 cuuauggcag aauggccat c	21
15	<210> 400 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
20	<400> 400 agggcagcga gucugguuca t	21
25	<210> 401 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
30	<400> 401 uuugucaccu augacacca g	21
35	<210> 402 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
40	<400> 402 uuauagagca agccugguct g	21
45	<210> 403 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
50	<400> 403 ucugauugug guaucuuct g	21
55	<210> 404 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
60	<400> 404 uauuucagga caauaugcc a	21
65	<210> 405 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
70	<400> 405 uuauuguagu auuuccucca c	21
75	<210> 406 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
80	<400> 406 uuuccaucg uuaccugcg t	21

ES 2 595 079 T3

	<210> 407	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
5		
	<400> 407	
	uaguucaguu ggaucauccc a	21
10		
	<210> 408	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
15		
	<400> 408	
	uugccuucug acacuaagca a	21
20		
	<210> 409	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 409	
	uuauaggug ugccgcuuct g	21
25		
	<210> 410	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
30		
	<400> 410	
	uuuccaucug aaauauagga t	21
35		
	<210> 411	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 411	
	uugcgacca gcuucagucc g	21
40		
	<210> 412	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
45		
	<400> 412	
	uugauguaga aaucaggut g	21
50		
	<210> 413	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
55		
	<400> 413	
	uucucagca uagaacacca g	21
60		
	<210> 414	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 414	
	uaaggcuucu uauaggucga a	21
65		
	<210> 415	
	<211> 21	

	<212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
5	<400> 415 ucaaagaucc auucgccgcg g	21
10	<210> 416 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
15	<400> 416 uugaugaggu agugcuccgg g	21
20	<210> 417 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
25	<400> 417 uuuauagacgc ucauccgcug a	21
30	<210> 418 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
35	<400> 418 uauuuaguagg acacguugga a	21
40	<210> 419 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
45	<400> 419 uaccugccg agguucacgg g	21
50	<210> 420 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
55	<400> 420 uaucugagca cacucaaagc t	21
60	<210> 421 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
65	<400> 421 ucuuuguaca ggucaauuct a	21
70	<210> 422 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
75	<400> 422 uuugacuuga gagguaucgc t	21
80	<210> 423 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	

ES 2 595 079 T3

	<400> 423 uuguguuucu ggacgaaaut g	21
5	<210> 424 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
10	<400> 424 uagagcuucc auuccucacg g	21
15	<210> 425 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
20	<400> 425 uucacuuggc ucucgcugca g	21
25	<210> 426 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
30	<400> 426 uacccggccg auaucuaugg g	21
35	<210> 427 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
40	<400> 427 uucucaauuc cgacuggcct t	21
45	<210> 428 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
50	<400> 428 uauuacagua aaguugauug a	21
55	<210> 429 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
60	<400> 429 uuaacacagg cguauuccgt g	21
65	<210> 430 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 430 aaaugugcuc uguacgcccc g	21
	<210> 431 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 431	

	uaguugaaau gcuuguccgc t	21
5	<210> 432 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
10	<400> 432 uuggcuccag agcacgccgg g	21
15	<210> 433 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 433 uucucugaca ccucaacucc a	21
20	<210> 434 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
25	<400> 434 uaaggagcuc agaucaaaca g	21
30	<210> 435 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 435 ugaacauuca gucagaucga a	21
35	<210> 436 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
40	<400> 436 uauaguacga gacuccguug t	21
45	<210> 437 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
50	<400> 437 augaauagag aaguguccgg a	21
55	<210> 438 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 438 auaagcacag uaaagguggt a	21
60	<210> 439 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
65	<400> 439 uuaacagcuu aggcguuccc a	21

ES 2 595 079 T3

	<210> 440	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
5		
	<400> 440	
	uuccuuuccc aucguuacct g	21
10		
	<210> 441	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
15		
	<400> 441	
	auugauguag aaaucagggt t	21
20		
	<210> 442	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
25		
	<400> 442	
	auguaguauu uccuccacgt g	21
30		
	<210> 443	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
35		
	<400> 443	
	uuaagguuuc uuauaggucg a	21
40		
	<210> 444	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
45		
	<400> 444	
	auugaugagg uagugcuccg g	21
50		
	<210> 445	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
55		
	<400> 445	
	aaauauagga ugaaccuccg c	21
60		
	<210> 446	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
65		
	<400> 446	
	uauaggauga accuccgcuc t	21
70		
	<210> 447	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
75		
	<400> 447	
	uugaguauuu guaggacacg t	21
80		
	<210> 448	
	<211> 21	

ES 2 595 079 T3

	<212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
5	<400> 448 uuguaggaca cguuggaact t	21
10	<210> 449 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
15	<400> 449 aucccuuaua gagcaagcct g	21
20	<210> 450 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
20	<400> 450 ucaaacguga uccuggugga g	21
25	<210> 451 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
30	<400> 451 caguuaacaa guucuuaat t	21
35	<210> 452 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
35	<400> 452 gcaggugcuu gaaaccguat t	21
40	<210> 453 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
45	<400> 453 caaucuugcu gagcauaaat t	21
50	<210> 454 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
50	<400> 454 ccggcuuua ggaagauaat t	21
55	<210> 455 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
60	<400> 455 cgcauauugu aucccucaat t	21
65	<210> 456 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	

ES 2 595 079 T3

	<400> 456 gcuacucguu aauuaucaat t	21
5	<210> 457 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
10	<400> 457 ccggaaguug uagguuaat t	21
15	<210> 458 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
20	<400> 458 gccggguuac gucaccuaat t	21
25	<210> 459 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
30	<400> 459 ccaacuaccu caagagcaat t	21
35	<210> 460 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
40	<400> 460 ggcauuugua uaagacaaat t	21
45	<210> 461 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
50	<400> 461 cugccacucu aauugucaat t	21
55	<210> 462 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
60	<400> 462 gacuaccuau cauuuuaat t	21
65	<210> 463 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
70	<400> 463 aguggguuuu cauacucaat t	21
75	<210> 464 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
80	<400> 464	

ES 2 595 079 T3

	ggagcccauc acuauggaat t	21
5	<210> 465 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
10	<400> 465 gcggacaguu aauaacagat t	21
15	<210> 466 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
20	<400> 466 gguaaagacu acaucccaat t	21
25	<210> 467 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
30	<400> 467 ggagcugauc acucuaacat t	21
35	<210> 468 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
40	<400> 468 cuuugaucucc ugauggaaat t	21
45	<210> 469 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
50	<400> 469 cuugaacacg agaguucaat t	21
55	<210> 470 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
60	<400> 470 ggaaccucgg acaagucuat t	21
65	<210> 471 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
70	<400> 471 gccauacucu uguccucaat t	21
75	<210> 472 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
80	<400> 472 acuugagagu aaccaguaat t	21

ES 2 595 079 T3

	<210> 473	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
5		
	<400> 473	
	cgaccacgcu gacguggaat t	21
10		
	<210> 474	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
15		
	<400> 474	
	ccaauaucau uccgaagcat t	21
20		
	<210> 475	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 475	
	ccugugaagc aacagucaat t	21
25		
	<210> 476	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
30		
	<400> 476	
	caggaguaca aauggaugat t	21
35		
	<210> 477	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 477	
	ggaacaaggc aagaacct t	21
40		
	<210> 478	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
45		
	<400> 478	
	cacuacacau ggagccuaat t	21
50		
	<210> 479	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 479	
	gguugggcu gacucuagat t	21
55		
	<210> 480	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
60		
	<400> 480	
	cguggcuacu cguuauuat t	21
65		
	<210> 481	
	<211> 21	

	<212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
5	<400> 481 gccggaaguu guaugguuat t	21
10	<210> 482 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
15	<400> 482 cucuaauugu caaugugaat t	21
20	<210> 483 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
25	<400> 483 ggaaaagug gguuuacaut t	21
30	<210> 484 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
35	<400> 484 ggacguaacu gaagaggaut t	21
40	<210> 485 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
45	<400> 485 gaugcagga auuauacaat t	21
50	<210> 486 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
55	<400> 486 cggaaguugu augguuaaat t	21
60	<210> 487 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
65	<400> 487 cagucuaugg gcuuuuguat t	21
70	<210> 488 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
75	<400> 488 ggguuacguc accuaacaut t	21
80	<210> 489 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	

ES 2 595 079 T3

	<400> 489 caagagcaaa cgugacuuat t	21
5	<210> 490 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
10	<400> 490 caacuaccuc aagagcaaat t	21
15	<210> 491 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
20	<400> 491 augccauacu gacaggaaat t	21
25	<210> 492 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
30	<400> 492 agaacaaugc acuacaguat t	21
35	<210> 493 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
40	<400> 493 guggcuacuc guuaauuat t	21
45	<210> 494 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
50	<400> 494 gguaucccuc aaccuacaat t	21
55	<210> 495 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
60	<400> 495 agcauaccuc acuguucaat t	21
65	<210> 496 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 496 uguacaacag gaugguaaat t	21
	<210> 497 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 497	

ES 2 595 079 T3

	ucuaauuguc aaugugaaat t	21
5	<210> 498 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
10	<400> 498 gaacaaugca cuacaguaut t	21
15	<210> 499 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
20	<400> 499 caagauugac uugagaguat t	21
25	<210> 500 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
30	<400> 500 gagcaaacgu gacuuuuut t	21
35	<210> 501 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
40	<400> 501 gaaaguuacc agucuauuat t	21
45	<210> 502 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
50	<400> 502 caaugugguc aaccuucuat t	21
55	<210> 503 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
60	<400> 503 ccagcuacau gaucagcuat t	21
65	<210> 504 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
70	<400> 504 gaauuuccug ggacagcaat t	21
75	<210> 505 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
80	<400> 505 agacgaacuu ggaaucuat t	21

ES 2 595 079 T3

5	<p><210> 506 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i></p>	
	<p><400> 506 cauggagucg uguacauat t</p>	21
10	<p><210> 507 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i></p>	
15	<p><400> 507 cgucauggau ccagaugaat t</p>	21
20	<p><210> 508 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i></p>	
	<p><400> 508 caggaaaccu ggagaaucaat t</p>	21
25	<p><210> 509 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i></p>	
30	<p><400> 509 cgcugacaug uacggucuat t</p>	21
35	<p><210> 510 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i></p>	
40	<p><400> 510 ugauuauacu acaccagaat t</p>	21
45	<p><210> 511 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i></p>	
	<p><400> 511 gggaccuggc ggcacgaaat t</p>	21
50	<p><210> 512 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i></p>	
55	<p><400> 512 cccauaccu ugugaagaat t</p>	21
60	<p><210> 513 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i></p>	
	<p><400> 513 gauacucuuu ggaaauugat t</p>	21
65	<p><210> 514 <211> 21</p>	

	<212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
5	<400> 514 gucucaugga auugaacuat t	21
10	<210> 515 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
15	<400> 515 cggcggugau ugccauguut t	21
20	<210> 516 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
25	<400> 516 caggcauugu auugaaggat t	21
30	<210> 517 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
35	<400> 517 ucagcauaag aaacuuguat t	21
40	<210> 518 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
45	<400> 518 cauuguucuu ccgauaucat t	21
50	<210> 519 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
55	<400> 519 cauguucucu aaagcacat t	21
60	<210> 520 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
65	<400> 520 guccucagu gauguagaat t	21
70	<210> 521 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
75	<400> 521 agaucaugug guuuagaat t	21
80	<210> 522 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	

ES 2 595 079 T3

	<400> 522 cgugucacuu ugugcaagat t	21
5	<210> 523 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
10	<400> 523 ggcuuuggcc caauaaucaat t	21
15	<210> 524 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
20	<400> 524 gugucagcuu uguacaaaut t	21
25	<210> 525 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
30	<400> 525 gcuuggcccg ggauauuuat t	21
35	<210> 526 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
40	<400> 526 gacggacagu gguauugguut t	21
45	<210> 527 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
50	<400> 527 ggauaucacu ccgaugacat t	21
55	<210> 528 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
60	<400> 528 gacagauca cguuugagat t	21
65	<210> 529 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 529 gcucuggauu uguggaggat t	21
	<210> 530 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 530	

ES 2 595 079 T3

	acuuggccuc ggucauuat t	21
5	<210> 531 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
10	<400> 531 cugcgaagua ccuugguat t	21
15	<210> 532 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
20	<400> 532 gccucugugg guuugccuat t	21
25	<210> 533 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
30	<400> 533 cgacugccuu augaugccat t	21
35	<210> 534 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
40	<400> 534 ccaguacggc accacucaat t	21
45	<210> 535 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
50	<400> 535 cuuggauacu cuuuggaaat t	21
55	<210> 536 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
60	<400> 536 cuggagaauc agacgacaat t	21
65	<210> 537 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
70	<400> 537 ggcacgaaau auccucuuat t	21
75	<210> 538 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
80	<400> 538 ccagucuauu auguacauat t	21

ES 2 595 079 T3

	<210> 539	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
5		
	<400> 539	
	cagcauaaga aacuuguaat t	21
10		
	<210> 540	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
15		
	<400> 540	
	acuuguaaac cgagaccuat t	21
20		
	<210> 541	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 541	
	cuuguaaacc gagaccuaat t	21
25		
	<210> 542	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
30		
	<400> 542	
	gaaauauccu cuuauccgat t	21
35		
	<210> 543	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 543	
	agcauaagaa aacuuguaat t	21
40		
	<210> 544	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
45		
	<400> 544	
	ggaaaccugg agaauccgat t	21
50		
	<210> 545	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
55		
	<400> 545	
	acucaggcau uguauugaat t	21
60		
	<210> 546	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 546	
	augugaagcg gucaacaaat t	21
65		
	<210> 547	
	<211> 21	

ES 2 595 079 T3

	<212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
5	<400> 547 cagcuacaug aucagcuat t	21
10	<210> 548 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
15	<400> 548 gcggcuacca guccggauat t	21
20	<210> 549 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
25	<400> 549 acucaaacgc ugacauguat t	21
30	<210> 550 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
35	<400> 550 cuacauuguu cuuccgauat t	21
40	<210> 551 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
45	<400> 551 cgcucuuggu caacaggaat t	21
50	<210> 552 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
55	<400> 552 cgcugauguc ggagcucaat t	21
60	<210> 553 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
65	<400> 553 gcuucaccau cgaauc caat t	21
70	<210> 554 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
75	<400> 554 cgaggucauu gugcaugaat t	21
80	<210> 555 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	

ES 2 595 079 T3

	<400> 555 gccgauuuuu ccuugguaat t	21
5	<210> 556 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
10	<400> 556 gcaucgugug guacaagat t	21
15	<210> 557 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
20	<400> 557 cgcuucugcu cgacugcaat t	21
25	<210> 558 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
30	<400> 558 gcggcuucag guagcugaat t	21
35	<210> 559 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
40	<400> 559 gcaucuucga caagguguat t	21
45	<210> 560 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
50	<400> 560 cgcccagaguu ccagugguat t	21
55	<210> 561 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
60	<400> 561 caggcagcua cgucugcuat t	21
65	<210> 562 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 562 ccgcuuucgg cauccacaat t	21
	<210> 563 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 563	

	ggaaagaaua agacugugat t	21
5	<210> 564 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
10	<400> 564 cgaccuugaa caucacggat t	21
15	<210> 565 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
20	<400> 565 cgagcagcag gccacuaut t	21
25	<210> 566 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
30	<400> 566 cgcuggagau gcagugcuut t	21
35	<210> 567 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
40	<400> 567 caggcaacga gcucuauat t	21
45	<210> 568 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
50	<400> 568 gcauggagau cgugaucct t	21
55	<210> 569 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
60	<400> 569 cggcucacgc agaacuugat t	21
65	<210> 570 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
70	<400> 570 gagcgacgcu cccaacagat t	21
75	<210> 571 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
80	<400> 571 cagacauaa gacggcuat t	21

ES 2 595 079 T3

	<210> 572 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
5	<400> 572 gugguuccuc caggaugat t	21
10	<210> 573 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
15	<400> 573 ggcccuacug caagguguut t	21
20	<210> 574 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
25	<400> 574 ggagggcggu gaccacgcat t	21
30	<210> 575 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
35	<400> 575 gcgaaauaccu guccuacgat t	21
40	<210> 576 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
45	<400> 576 gcacgaccug ggcucguaut t	21
50	<210> 577 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
55	<400> 577 agcagccauu caucaacaat t	21
60	<210> 578 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
65	<400> 578 gccuugcccg ggacaucuat t	21
	<210> 579 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 579 gaccaaggg cugcgucaat t	21
65	<210> 580 <211> 21	

ES 2 595 079 T3

	<212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
5	<400> 580 uggcggacuc caaccagaat t	21
10	<210> 581 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
15	<400> 581 agaaguaccu gucgugcat t	21
20	<210> 582 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
25	<400> 582 aguacaucaa ggcacgcaut t	21
30	<210> 583 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
35	<400> 583 aagccgacag cuacaaguat t	21
40	<210> 584 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
45	<400> 584 gagcccgcug accauggaat t	21
50	<210> 585 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
55	<400> 585 cagcgucgag uggcucaaat t	21
60	<210> 586 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
65	<400> 586 cgacggcuuc accaucgaat t	21
70	<210> 587 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
75	<400> 587 cgccgauuau uccuugguat t	21
80	<210> 588 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	

ES 2 595 079 T3

	<400> 588 ccgaggucau ugugcaugat t	21
5	<210> 589 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
10	<400> 589 cugaaagcau cuucgacaat t	21
15	<210> 590 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
20	<400> 590 ugguaauaug aguaauacat t	21
25	<210> 591 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
30	<400> 591 gagcaggcau agacaagaat t	21
35	<210> 592 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
40	<400> 592 cgauuauucc uugguauat t	21
45	<210> 593 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
50	<400> 593 cagcaucgug ugguaacaat t	21
55	<210> 594 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
60	<400> 594 gggagagcac cgaggucaut t	21
65	<210> 595 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 595 cggcccacgc agacaucaat t	21
	<210> 596 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 596	

ES 2 595 079 T3

	cccgaguucc agugguacat t	21
5	<210> 597 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
10	<400> 597 gguacaugcc aacgacacat t	21
15	<210> 598 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
20	<400> 598 cgacugcaag aacgugcaut t	21
25	<210> 599 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
30	<400> 599 gagguacaug ccaacgacat t	21
35	<210> 600 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
40	<400> 600 cgagcucuau gacauccagt t	21
45	<210> 601 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
50	<400> 601 gggccagauu gaaagcuat t	21
55	<210> 602 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
60	<400> 602 gcacguugau gugaagauat t	21
65	<210> 603 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
70	<400> 603 gggagauaac gugaacauat t	21
75	<210> 604 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
80	<400> 604 agauauuggu guccuuaat t	21

ES 2 595 079 T3

	<210> 605 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
5		
	<400> 605 ggaaugacau caaaauucat t	21
10	<210> 606 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
15	<400> 606 gccucuaacu uguaaacaat t	21
20	<210> 607 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 607 gggucugcag ugcaaugaat t	21
25	<210> 608 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
30	<400> 608 ugaaguaccu gauauucuat t	21
35	<210> 609 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
40	<400> 609 ugaucauauu gcaauugaat t	21
45	<210> 610 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 610 ggacaaauuu ggauggcuat t	21
50	<210> 611 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
55	<400> 611 gccagaucau auagaaguat t	21
60	<210> 612 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 612 cagcccugcu gauaccaaat t	21
65	<210> 613 <211> 21	

ES 2 595 079 T3

	<212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
5	<400> 613 caaugaccu gauaguacat t	21
10	<210> 614 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
15	<400> 614 gaaugggcug aaucagaat t	21
20	<210> 615 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
25	<400> 615 caugaagaug cguaacaat t	21
30	<210> 616 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
35	<400> 616 ccuuuauguu gaaugcuat t	21
40	<210> 617 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
45	<400> 617 gcuaauggaa agucacaaat t	21
50	<210> 618 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
55	<400> 618 gccagucccg uuucuuuat t	21
60	<210> 619 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
65	<400> 619 ggcgugagua caauuaguat t	21
	<210> 620 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 620 ggcuuggcaa cauauucaat t	21
	<210> 621 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	

ES 2 595 079 T3

	<400> 621 gugguuucau augcauaat t	21
5	<210> 622 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
10	<400> 622 acgugaauac cacgcuuat t	21
15	<210> 623 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
20	<400> 623 gggacuuuga agccuuaat t	21
25	<210> 624 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
30	<400> 624 cgggaugacu ugugcagaat t	21
35	<210> 625 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
40	<400> 625 acccagaucc uacaauuat t	21
45	<210> 626 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
50	<400> 626 agauuguuac acucaacuat t	21
55	<210> 627 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
60	<400> 627 auggagauu guuagcuuat t	21
65	<210> 628 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 628 acaucagcuc ugagccuuaat t	21
	<210> 629 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 629	

	cgugauugac acuggacaut t	21
5	<210> 630 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
10	<400> 630 gaagcggccu aggacagaat t	21
15	<210> 631 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
20	<400> 631 ugacuucggu gcuacuaat t	21
25	<210> 632 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
30	<400> 632 caucaagaag gauggguat t	21
35	<210> 633 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
40	<400> 633 aauugaccu ggcaaccaat t	21
45	<210> 634 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
50	<400> 634 ccuuucccau ccuaaucuat t	21
55	<210> 635 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
60	<400> 635 agggcucag acuggagaat t	21
65	<210> 636 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
70	<400> 636 gaaugacauc aaauucaat t	21
75	<210> 637 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
80	<400> 637 cagauauugg uguccuaat t	21

ES 2 595 079 T3

	<210> 638 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
5		
	<400> 638 cgugaacaua ucuucaa t	21
10	<210> 639 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
15	<400> 639 cagaucauu agaaguaa t	21
20	<210> 640 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 640 cacguugaug ugaaguaa t	21
25	<210> 641 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
30	<400> 641 cgaugcuaau gaaagucat t	21
35	<210> 642 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
40	<400> 642 ggaaggcgug aguacaa u t	21
45	<210> 643 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 643 gcgugaguac aauaguau t	21
50	<210> 644 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
55	<400> 644 acguugaugu gaaguaaa t	21
60	<210> 645 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 645 cgugaguaca auuaguau t	21
65	<210> 646 <211> 21	

ES 2 595 079 T3

	<212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
5	<400> 646 gcaacauuu caagugacat t	21
10	<210> 647 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
15	<400> 647 ggagauuguu agcuuaggat t	21
20	<210> 648 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
25	<400> 648 ggauacgaac caugaagat t	21
30	<210> 649 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
35	<400> 649 cauccuaauc uacaaaggat t	21
40	<210> 650 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
45	<400> 650 ggagauaacg ugaacauat t	21
50	<210> 651 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
55	<400> 651 ggucguuacc agagauuat t	21
60	<210> 652 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
65	<400> 652 acguggaguu cauguguaat t	21
70	<210> 653 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
75	<400> 653 guugauaaau cugaguauat t	21
80	<210> 654 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	

ES 2 595 079 T3

	<400> 654 gccacacucu gcaccgcuat t	21
5	<210> 655 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
10	<400> 655 gagcgaggggu caguugaat t	21
15	<210> 656 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
20	<400> 656 ccaaccucua acugcagaat t	21
25	<210> 657 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
30	<400> 657 guggcuuauu aaauccgaut t	21
35	<210> 658 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
40	<400> 658 cgcaggaugg ucccuuguat t	21
45	<210> 659 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
50	<400> 659 cagggguugcc cgccaacaat t	21
55	<210> 660 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
60	<400> 660 gggaggcauc aguugcuat t	21
65	<210> 661 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 661 ccgucagcug uaaccucuat t	21
	<210> 662 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 662	

ES 2 595 079 T3

	gggacauuca ccacaucgat t	21
5	<210> 663 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
10	<400> 663 agaagugcau acaccgagat t	21
15	<210> 664 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
20	<400> 664 gucggacgca acagagaaat t	21
25	<210> 665 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
30	<400> 665 acaccugcau uguggagaat t	21
35	<210> 666 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
40	<400> 666 gcaagauugg cccagacaat t	21
45	<210> 667 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
50	<400> 667 gaggcauuau uugaccgagat t	21
55	<210> 668 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
60	<400> 668 ugccaauggc ggacucaaat t	21
65	<210> 669 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
70	<400> 669 cagacugguc uuaggcaaat t	21
75	<210> 670 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
80	<400> 670 gaucuugaag acugcuggat t	21

ES 2 595 079 T3

	<210> 671	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
5		
	<400> 671	
	ggcggguaac ucuaucggaat t	21
10		
	<210> 672	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
15		
	<400> 672	
	cuguggugcc cucugacaat t	21
20		
	<210> 673	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 673	
	ucguggagua ugccucaat t	21
25		
	<210> 674	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
30		
	<400> 674	
	cguccggucg ggaccgagat t	21
35		
	<210> 675	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 675	
	ccaaaugccu gguaccagat t	21
40		
	<210> 676	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
45		
	<400> 676	
	aggcuaucgg gcuggacaat t	21
50		
	<210> 677	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
55		
	<400> 677	
	cgcacaacca guggcuaaat t	21
60		
	<210> 678	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 678	
	cacagaauug gaggcuacat t	21
65		
	<210> 679	
	<211> 21	

ES 2 595 079 T3

	<212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
5	<400> 679 gcuucgagcc acgauugaat t	21
10	<210> 680 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
15	<400> 680 guggaguauc cauggagaut t	21
20	<210> 681 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
25	<400> 681 cacacugcgc ugguugaaat t	21
30	<210> 682 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
35	<400> 682 cccgacaccc ggagcucuat t	21
40	<210> 683 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
45	<400> 683 gagauuuacc caucgguaat t	21
50	<210> 684 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
55	<400> 684 gggucguuac cagagauuut t	21
60	<210> 685 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
65	<400> 685 ggaggcauca guugcuaat t	21
70	<210> 686 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
75	<400> 686 agcgaggguc aguuugaaat t	21
80	<210> 687 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	

ES 2 595 079 T3

	<400> 687 aguugauaaa ucugaguat t	21
5	<210> 688 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
10	<400> 688 agagauuuac ccaucgguat t	21
15	<210> 689 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
20	<400> 689 gcaggauggu cccuuguat t	21
25	<210> 690 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
30	<400> 690 aaguugauaa aucugaguat t	21
35	<210> 691 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
40	<400> 691 caagaagugc auacaccgat t	21
45	<210> 692 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
50	<400> 692 uguauaucuau cguggaguat t	21
55	<210> 693 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
60	<400> 693 aguggcuuau uaaauccgat t	21
65	<210> 694 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
70	<400> 694 gcaucauaau ggacucugut t	21
75	<210> 695 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
80	<400> 695	

ES 2 595 079 T3

	aguuaauacc accgacaaat t	21
5	<210> 696 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
10	<400> 696 ggagcaucau aauggacuct t	21
15	<210> 697 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
20	<400> 697 uggcuuauua auuccgauat t	21
25	<210> 698 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
30	<400> 698 aggcauuauu ugaccggaut t	21
35	<210> 699 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
40	<400> 699 agucggacgc aacagagaat t	21
45	<210> 700 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
50	<400> 700 cacgggacau ucaccacaut t	21
55	<210> 701 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
60	<400> 701 ggcagauguu ccuaauaaat t	21
65	<210> 702 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
70	<400> 702 ggugcuucag uuagaucaat t	21
75	<210> 703 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
80	<400> 703 ggcuuaccu ccaacaaut t	21

ES 2 595 079 T3

5	<p><210> 704 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i></p>	
	<p><400> 704 cccacuaacu ggcuaauuat t</p>	21
10	<p><210> 705 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i></p>	
15	<p><400> 705 gcaccuccau ggaaacgaat t</p>	21
20	<p><210> 706 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i></p>	
	<p><400> 706 cgaaucugac auuagaugat t</p>	21
25	<p><210> 707 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i></p>	
30	<p><400> 707 cugagacacu caacaaguat t</p>	21
35	<p><210> 708 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i></p>	
40	<p><400> 708 ggaguucuug gcacgucaut t</p>	21
45	<p><210> 709 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i></p>	
	<p><400> 709 gcuaugaggu ccugggaaat t</p>	21
50	<p><210> 710 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i></p>	
55	<p><400> 710 cgaugaagga auaucucuut t</p>	21
60	<p><210> 711 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i></p>	
	<p><400> 711 cacaggagca ucuccucaat t</p>	21
65	<p><210> 712 <211> 21</p>	

ES 2 595 079 T3

	<212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
5	<400> 712 ccagaucuau gccacaagat t	21
10	<210> 713 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
15	<400> 713 ggcucuggac aggcacuaut t	21
20	<210> 714 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
25	<400> 714 ggcuggaugc ucucguugat t	21
30	<210> 715 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
35	<400> 715 caagauccug gcuaugcaut t	21
40	<210> 716 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
45	<400> 716 gcuguugagg uaccucaat t	21
50	<210> 717 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
55	<400> 717 agaauaacca acaccugat t	21
60	<210> 718 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
65	<400> 718 caugucaaa auuacagaut t	21
70	<210> 719 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
75	<400> 719 aaguggaacg agacaagcat t	21
80	<210> 720 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	

	<400> 720 gucucuucca accucugaat t	21
5	<210> 721 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
10	<400> 721 cgccaggcuu accauccaat t	21
15	<210> 722 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
20	<400> 722 guugaacguc acaucuuuat t	21
25	<210> 723 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
30	<400> 723 ggccggugcu ucaguuagat t	21
35	<210> 724 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
40	<400> 724 gcaccaucau ucccguugat t	21
45	<210> 725 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
50	<400> 725 aggcuuacca uccaacaat t	21
55	<210> 726 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
60	<400> 726 gccaggcuua ccauccaaat t	21
65	<210> 727 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
70	<400> 727 gugcuucagu uagaucaaat t	21
75	<210> 728 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
80	<400> 728	

	caccaucauu cccguugaat t	21
5	<210> 729 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
10	<400> 729 ccuccaugga aacgaagcat t	21
15	<210> 730 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
20	<400> 730 agaggguuug gaagccagat t	21
25	<210> 731 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
30	<400> 731 cuaacuggcu aauuagcaut t	21
35	<210> 732 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
40	<400> 732 caucgaugaa ggauauaucut t	21
45	<210> 733 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
50	<400> 733 aggcagaugu uccuaauaat t	21
55	<210> 734 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
60	<400> 734 ccacuaacug gcuaauuagt t	21
65	<210> 735 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
70	<400> 735 cggugcuuca guuagaucat t	21
75	<210> 736 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
80	<400> 736 gcuuaccauc caaacaauut t	21

ES 2 595 079 T3

	<210> 737	
	<211> 21	
	<212> ADN	
5	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 737	
	ccgccaggcu uaccuacat t	21
10	<210> 738	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
15	<400> 738	
	ugcauggccu ggucagcaat t	21
20	<210> 739	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 739	
	gaggguuugg aagccagaut t	21
25	<210> 740	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
30	<400> 740	
	ucaguuagau caaaccaut t	21
35	<210> 741	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
40	<400> 741	
	gccuuugcac cuccaugat t	21
45	<210> 742	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
50	<400> 742	
	ggaaacgaag caccaucat t	21
55	<210> 743	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
60	<400> 743	
	caggcuuacc auccaaacat t	21
65	<210> 744	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 744	
	cagaucaug ccacaagaat t	21
70	<210> 745	
	<211> 21	

ES 2 595 079 T3

	<212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
5	<400> 745 ggaugcucuc guugacccut t	21
10	<210> 746 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
15	<400> 746 uguugugauc aucgccuaut t	21
20	<210> 747 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
25	<400> 747 ugagacacuc aacaaguaut t	21
30	<210> 748 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
35	<400> 748 gaaacgaagc accaucaut t	21
40	<210> 749 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
45	<400> 749 gcagauguuc cuaauaaagt t	21
50	<210> 750 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
55	<400> 750 gucaucgugu uaccuccuat t	21
60	<210> 751 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
65	<400> 751 ccacuaaaau gacacuaat t	21
70	<210> 752 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
75	<400> 752 ggaauugacc cacaagaaat t	21
80	<210> 753 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	

ES 2 595 079 T3

	<400> 753 gcuuauucac aagaccaat t	21
5	<210> 754 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
10	<400> 754 cuaguucua agaagugaat t	21
15	<210> 755 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
20	<400> 755 ggaccgucua cucauccaat t	21
25	<210> 756 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
30	<400> 756 aggugaagau cuuagaaat t	21
35	<210> 757 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
40	<400> 757 ccaaggcuga uaaaccaat t	21
45	<210> 758 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
50	<400> 758 gcagauaaac aguagugaut t	21
55	<210> 759 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
60	<400> 759 ggcggaugcu guuacggaut t	21
65	<210> 760 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
70	<400> 760 caagauucua gcuaucacat t	21
75	<210> 761 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
80	<400> 761	

ES 2 595 079 T3

	gggccaugcg ggucaucuut t	21
5	<210> 762 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
10	<400> 762 ccuacaugag guacugagat t	21
15	<210> 763 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
20	<400> 763 gaagcgcuaac uuggucaa t	21
25	<210> 764 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
30	<400> 764 gugauaugua ccuaacgaat t	21
35	<210> 765 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
40	<400> 765 agaggaauga aguacucaut t	21
45	<210> 766 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
50	<400> 766 agcucugacu accaccaat t	21
55	<210> 767 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
60	<400> 767 cccuugcaug guuuagaaat t	21
65	<210> 768 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
70	<400> 768 acauagaauu aacacaugat t	21
75	<210> 769 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
80	<400> 769 guaccgcaau gugacuuaat t	21

ES 2 595 079 T3

	<210> 770 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
5		
	<400> 770 ggacaugggc aacaauacat t	21
10	<210> 771 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
15	<400> 771 cuccaauaac agcaggucat t	21
20	<210> 772 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 772 gaaccaccug ccuauuuut t	21
25	<210> 773 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
30	<400> 773 gaaguuucan cgucaaggut t	21
35	<210> 774 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
40	<400> 774 acacggacga accuugaaat t	21
45	<210> 775 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 775 aggauuuuag uuuaccucat t	21
50	<210> 776 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
55	<400> 776 acgccuucan uggccagaat t	21
60	<210> 777 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 777 cacuaaaauug acacuuaaat t	21
65	<210> 778 <211> 21	

ES 2 595 079 T3

	<212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
5	<400> 778 cauggcacuc uauguucuat t	21
10	<210> 779 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
15	<400> 779 ggugaagauc uuaguaauut t	21
20	<210> 780 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
25	<400> 780 gucuacucou ccaauguuat t	21
30	<210> 781 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
35	<400> 781 ggcacucuu guucuaagat t	21
40	<210> 782 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
45	<400> 782 gcaaugugac uuaaugccat t	21
50	<210> 783 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
55	<400> 783 gcugauuaaa ccaaggcuat t	21
60	<210> 784 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
65	<400> 784 aggaauugac ccacaagaat t	21
70	<210> 785 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
75	<400> 785 cagauaaaca guagugauat t	21
80	<210> 786 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	

ES 2 595 079 T3

	<400> 786 gaaguauccu ucagccugat t	21
5	<210> 787 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
10	<400> 787 cagacauaga auuaacacat t	21
15	<210> 788 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
20	<400> 788 gaggacaugg gcaacaauat t	21
25	<210> 789 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
30	<400> 789 uauaggaauu gaccacaat t	21
35	<210> 790 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
40	<400> 790 gaauugaccc acaagaaat t	21
45	<210> 791 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
50	<400> 791 gguggccacu ccauaacat t	21
55	<210> 792 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
60	<400> 792 gagugaacaa auuuacagat t	21
65	<210> 793 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
70	<400> 793 agugauaguu guaccgcaat t	21
75	<210> 794 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
80	<400> 794	

ES 2 595 079 T3

	cgaaggaccg ucuacucaut t	21
5	<210> 795 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
10	<400> 795 gugaagaucu uaguaauuat t	21
15	<210> 796 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
20	<400> 796 caucgucaag guuguuucac t	21
25	<210> 797 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
30	<400> 797 gcuauacaug gcuugaucac t	21
35	<210> 798 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
40	<400> 798 gaagaucuua gaaauucac t	21
45	<210> 799 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
50	<400> 799 cgcuacuugg ucaaauucac t	21
55	<210> 800 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
60	<400> 800 auauguaccu aacgaaguat t	21
65	<210> 801 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
70	<400> 801 gaggaagacu guuacuacac t	21
75	<210> 802 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
80	<400> 802 guugcuagau uaucgucacac t	21

ES 2 595 079 T3

	<210> 803 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
5		
	<400> 803 gauggccaau ucugccaat t	21
10	<210> 804 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
15	<400> 804 cccuguccuc caggugaaat t	21
20	<210> 805 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 805 aguguuaaug cccaagugat t	21
25	<210> 806 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
30	<400> 806 ccaagugcaa agaggaagut t	21
35	<210> 807 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
40	<400> 807 aucaaggaau gcacacucat t	21
45	<210> 808 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 808 gugcccugcc aagaaggat t	21
50	<210> 809 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
55	<400> 809 agcuagggac ugacaguct t	21
60	<210> 810 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 810 ggaaggccug caucaugaut t	21
65	<210> 811 <211> 21	

ES 2 595 079 T3

	<212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
5	<400> 811 cuacaguuga gacucagaat t	21
10	<210> 812 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
15	<400> 812 uacgucuguu gcuagauat t	21
20	<210> 813 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
25	<400> 813 agacuguuac uacaguugat t	21
30	<210> 814 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
35	<400> 814 gacuguuacu acaguugagt t	21
40	<210> 815 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
45	<400> 815 gguucuuacg ucuguugcut t	21
50	<210> 816 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
55	<400> 816 acuacaguug agacucagat t	21
60	<210> 817 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
65	<400> 817 guccuccagg uгааaggaat t	21
70	<210> 818 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
75	<400> 818 uugcuagauu aucguccaat t	21
80	<210> 819 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	

ES 2 595 079 T3

	<400> 819 ggaagacugu uacuacagut t	21
5	<210> 820 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
10	<400> 820 uggaaggccu gcaucaugat t	21
15	<210> 821 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
20	<400> 821 uccaagggau uggaauugat t	21
25	<210> 822 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
30	<400> 822 ggaaagcuag ggacugcact t	21
35	<210> 823 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
40	<400> 823 guugagacuc agaacuugt t	21
45	<210> 824 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
50	<400> 824 cgucuguugc uagauuauct t	21
55	<210> 825 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
60	<400> 825 augccaauu cugccauaat t	21
65	<210> 826 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
70	<400> 826 aguugagacu cagaacuugt t	21
75	<210> 827 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
80	<400> 827	

ES 2 595 079 T3

	gaaagcuagg gacugcacat t	21
5	<210> 828 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
10	<400> 828 ugacaucaac uccaagggat t	21
15	<210> 829 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
20	<400> 829 ugauggccaa uucugccaut t	21
25	<210> 830 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
30	<400> 830 gccugcauca ugauggccat t	21
35	<210> 831 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
40	<400> 831 guguuaaugc ccaagugact t	21
45	<210> 832 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
50	<400> 832 ggccaauucu gccauaagct t	21
55	<210> 833 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
60	<400> 833 gucuguugcu agauuaucgt t	21
65	<210> 834 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
70	<400> 834 acuguuacua caguugagat t	21
75	<210> 835 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
80	<400> 835 cuuacgucug uugcuagaut t	21

ES 2 595 079 T3

	<210> 836	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
5		
	<400> 836	
	uguuaaugcc caagugacut t	21
10		
	<210> 837	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
15		
	<400> 837	
	caauucugcc auaagcccut t	21
20		
	<210> 838	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
25		
	<400> 838	
	uuacuacagu ugagacucat t	21
30		
	<210> 839	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
35		
	<400> 839	
	acaguugaga cucagaacut t	21
40		
	<210> 840	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
45		
	<400> 840	
	ugcuagauua ucguccaat t	21
50		
	<210> 841	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
55		
	<400> 841	
	caagggauug gaauugaggt t	21
60		
	<210> 842	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
65		
	<400> 842	
	augauggcca auucugccat t	21
70		
	<210> 843	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
75		
	<400> 843	
	aggaagacug uuacuacagt t	21
80		
	<210> 844	
	<211> 21	

	<212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
5	<400> 844 ucuuacgucu guugcuagat t	21
10	<210> 845 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
15	<400> 845 ucuguugcua gauuauagut t	21
20	<210> 846 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
25	<400> 846 uguuacuaca guugagacut t	21
30	<210> 847 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
35	<400> 847 auucugccau aagccugut t	21
40	<210> 848 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
45	<400> 848 uuacgucugu ugcuaagut t	21
50	<210> 849 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
55	<400> 849 uggccaauuc ugccauaagt t	21
60	<210> 850 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
65	<400> 850 gaaccagacu gcgugcccut t	21
70	<210> 851 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
75	<400> 851 gggugucuaa ggugacaaat t	21
80	<210> 852 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	

ES 2 595 079 T3

	<400> 852 gaccaggcuu gcucuuaat t	21
5	<210> 853 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
10	<400> 853 ggaagauacc acaucagat t	21
15	<210> 854 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
20	<400> 854 gcuaauugu ccugaauat t	21
25	<210> 855 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
30	<400> 855 ggaggaaaua cuacauaat t	21
35	<210> 856 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
40	<400> 856 cgcagguaac gaugggaaat t	21
45	<210> 857 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
50	<400> 857 ggaugaucca acugaacuat t	21
55	<210> 858 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
60	<400> 858 gcuuaguguc agaaggcaat t	21
65	<210> 859 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 859 gaggcggcac acccuuaat t	21
	<210> 860 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 860	

ES 2 595 079 T3

	ccuauuuuc agauggaat t	21
5	<210> 861 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
10	<400> 861 gacugaagcu ggugcgcaat t	21
15	<210> 862 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
20	<400> 862 accugauuu cuacaucaat t	21
25	<210> 863 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
30	<400> 863 gguguucuau ugcugagaat t	21
35	<210> 864 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
40	<400> 864 cgaccuauaa gaagccuat t	21
45	<210> 865 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
50	<400> 865 gcggcgaaug gaucuuugat t	21
55	<210> 866 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
60	<400> 866 cggagcacua ccucaucaat t	21
65	<210> 867 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
70	<400> 867 agcggaugag cgucauaaat t	21
75	<210> 868 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
80	<400> 868 ccaacguguc cuacaauat t	21

ES 2 595 079 T3

	<210> 869	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
5		
	<400> 869	
	cgugaaccuc ggcagguat t	21
10		
	<210> 870	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
15		
	<400> 870	
	guugagugu gcuagauat t	21
20		
	<210> 871	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 871	
	gaauugaccu guacaaagat t	21
25		
	<210> 872	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
30		
	<400> 872	
	cgauaccucu caagucaat t	21
35		
	<210> 873	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 873	
	aaucgucca gaaacacaat t	21
40		
	<210> 874	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
45		
	<400> 874	
	gugaggaaug gaagcucuat t	21
50		
	<210> 875	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
55		
	<400> 875	
	gcagcgagag ccaagugaat t	21
60		
	<210> 876	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 876	
	cauagauauc ggccgguat t	21
65		
	<210> 877	
	<211> 21	

ES 2 595 079 T3

	<212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
5	<400> 877 ggccagucgg aauugagaat t	21
10	<210> 878 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
15	<400> 878 aaucaacuuu acuguauat t	21
20	<210> 879 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
25	<400> 879 cggaauacgc cuguguaat t	21
30	<210> 880 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
35	<400> 880 ggcguacag agcacuuut t	21
40	<210> 881 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
45	<400> 881 cggacaagca uuucaacuat t	21
50	<210> 882 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
55	<400> 882 cggcgugcuc uggagccaat t	21
60	<210> 883 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
65	<400> 883 gaguugaggu gucagagaat t	21
70	<210> 884 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
75	<400> 884 guuugaucug agcuccuat t	21
80	<210> 885 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	

ES 2 595 079 T3

	<400> 885 cgaucugacu gaauguucat t	21
5	<210> 886 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
10	<400> 886 aacggagucu cguacuauat t	21
15	<210> 887 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
20	<400> 887 cggacacuuc ucuauucaut t	21
25	<210> 888 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
30	<400> 888 ccaccuuuac ugugcuuaut t	21
35	<210> 889 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
40	<400> 889 ggaacgccua agcuguuat t	21
45	<210> 890 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
50	<400> 890 gguaacgaug ggaaaggaat t	21
55	<210> 891 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
60	<400> 891 cccugauuuc uacaucaut t	21
65	<210> 892 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
70	<400> 892 cguggaggaa auacuacaut t	21
75	<210> 893 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
80	<400> 893	

	gaccuauaag aagccuuaat t	21
5	<210> 894 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
10	<400> 894 ggagcacuac cucaucaat t	21
15	<210> 895 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 895 ggagguucau ccuauuuut t	21
20	<210> 896 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
25	<400> 896 agcggagguu cauccuauat t	21
30	<210> 897 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 897 guguccuaca aauacucaat t	21
35	<210> 898 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
40	<400> 898 guuccaacgu guccuacaat t	21
45	<210> 899 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
50	<400> 899 ggcuugcucu auaaggaut t	21
55	<210> 900 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 900 ccaccaggau cacguuugat t	21
60	<210> 901 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
65	<400> 901 ucgaaguacu cagcguaagt t	21

ES 2 595 079 T3

	<210> 902 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
5		
	<400> 902 cuuacgcuga guacuucgat t	21
10	<210> 903 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
15	<400> 903 cuuacgcuga guacuucgat t	21
20	<210> 904 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 904 ucgaaguacu cagcguaagt t	21
25	<210> 905 <211> 19 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
30	<400> 905 ucgaaguacu cagcguaag	19
35	<210> 906 <211> 19 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
40	<400> 906 cuuacgcuga guacuucga	19
45	<210> 907 <211> 19 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 907 ucgaaguacu cagcguaag	19
50	<210> 908 <211> 19 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
55	<400> 908 cuuacgcuga guacuucga	19
60	<210> 909 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 909 uugagguuug aaaucgaccc t	21
65	<210> 910 <211> 21	

ES 2 595 079 T3

	<212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
5	<400> 910 ggucgauuuc aaaccucaat t	21
10	<210> 911 <211> 23 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
15	<400> 911 uaauuuguuc cugucuuccd adg	23
20	<210> 912 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
25	<400> 912 ggaagacagg aacaaauat t	21
30	<210> 913 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
35	<400> 913 acgugacacg uucggagaat t	21
40	<210> 914 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
45	<400> 914 uucuccgaac gugucacgut t	21
50	<210> 915 <211> 19 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
55	<400> 915 uugagguuug aaaucgacc	19
60	<210> 916 <211> 19 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
65	<400> 916 ggucgauuuc aaaccucaa	19
70	<210> 917 <211> 19 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
75	<400> 917 uaauuuguuc cugucuucc	19
80	<210> 918 <211> 19 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	

ES 2 595 079 T3

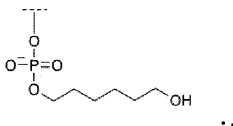
	<400> 918 ggaagacagg aacaaauua	19
5	<210> 919 <211> 19 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
10	<400> 919 acgugacacg uucggagaa	19
15	<210> 920 <211> 19 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
20	<400> 920 uucuccgaac gugucacgu	19
25	<210> 921 <211> 19 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
30	<400> 921 uugagguuug aaaucgacc	19
35	<210> 922 <211> 19 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
40	<400> 922 ggucgauuuc aaaccucaa	19
45	<210> 923 <211> 19 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
50	<400> 923 uaauuuguuc cugucuucc	19
55	<210> 924 <211> 19 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
60	<400> 924 ggaagacagg aacaaauua	19
65	<210> 925 <211> 19 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
70	<400> 925 uucuucuuua auuaacacc	19
75	<210> 926 <211> 19 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
80	<400> 926	

ES 2 595 079 T3

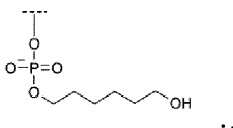
	gguguuaauu aaagaagaa	19
5	<210> 927 <211> 19 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
10	<400> 927 ucugaguuug uaaauaucg	19
15	<210> 928 <211> 19 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
20	<400> 928 cgauauuuac aaacucaga	19
25	<210> 929 <211> 19 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
30	<400> 929 acgugacacg uucggagaa	19
	<210> 930 <211> 19 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 930 uucuccgaac gugucacgt	19

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un ácido ribonucleico de interferencia corto (ARNip), comprendiendo dicho ARNip dos cadenas de ARN separadas que son complementarias entre sí a lo largo de al menos 15 nucleótidos, en el que cada cadena es de 49 nucleótidos o menos, y en el que el extremo 3' terminal de al menos una cadena comprende una modificación en el carbono 3', en el que la modificación es:



- 10 2. El ARNip de acuerdo con la reivindicación 1, en el que ambas cadenas comprenden una modificación en el carbono 3', en el que la modificación es:



- 15 3. El ARNip de acuerdo con la reivindicación 1, en el que los dos primeros nucleótidos formadores de pares de bases en el extremo 3' de cada cadena están modificados.

4. El ARNip de acuerdo con la reivindicación 1, en el que los dos primeros nucleótidos formadores de pares de bases en el extremo 3' de cada cadena están modificados, en el que cada nucleótido modificado se selecciona de entre nucleótidos que tienen un enlace internucleosídico modificado seleccionado de entre enlaces fosforotioato, fosforditioato, fosforamidato, boranofosfonoato y amida.

- 20 5. El ARNip de acuerdo con la reivindicación 1, en el que los dos primeros nucleótidos formadores de pares de bases en el extremo 3' de cada cadena son restos de 2'-metoxietil ribonucleótido.

- 25 6. El ARNip de acuerdo con la reivindicación 1, en el que las dos cadenas son complementarias entre sí a lo largo de al menos 19 nucleótidos.

7. El ARNip de acuerdo con la reivindicación 1, en el que cada cadena es de 19 nucleótidos.

- 30 8. El ARNip de acuerdo con la reivindicación 1, en el que un extremo del ARNip es romo.

9. El ARNip de acuerdo con la reivindicación 1, en el que ambos extremos del ARNip son romos.

- 35 10. El ARNip de acuerdo con la reivindicación 1, en el que las dos cadenas son completamente complementarias entre sí a lo largo de 19 nucleótidos y en el que el ARNip es romo.

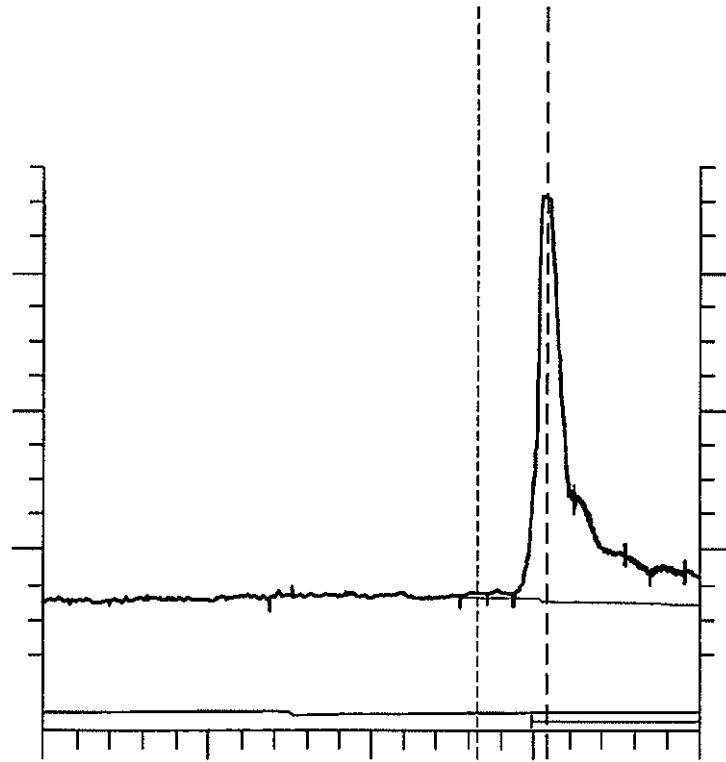
11. El ARNip de acuerdo con la reivindicación 1, en el que al menos un nucleótido adicional está modificado.

- 40 12. El ARNip de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende un saliente de 1 a 6 nucleótidos en al menos uno del extremo 5' o el extremo 3'.

13. Composición farmacéutica que comprende el ARNip de acuerdo con la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

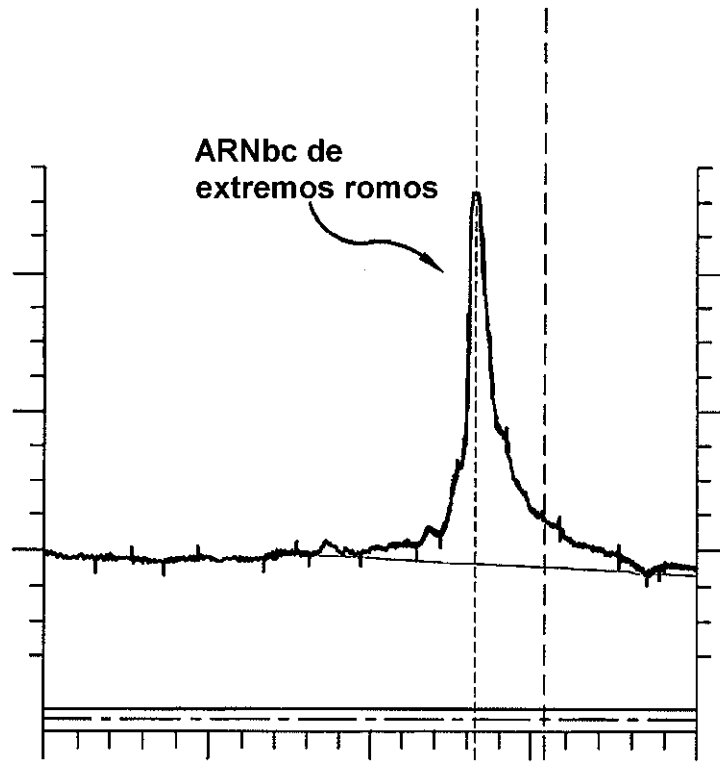
- 45 14. El ARNip de acuerdo con la reivindicación 1, para su uso como medicamento.

- 50 15. El ARNip de acuerdo con la reivindicación 1, para su uso como medicamento que se administra por vía oral, por vía tópica, por vía parenteral, por inhalación o pulverización, o por vía rectal, o mediante técnica percutánea, subcutánea, intravascular, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intratecal o de infusión.



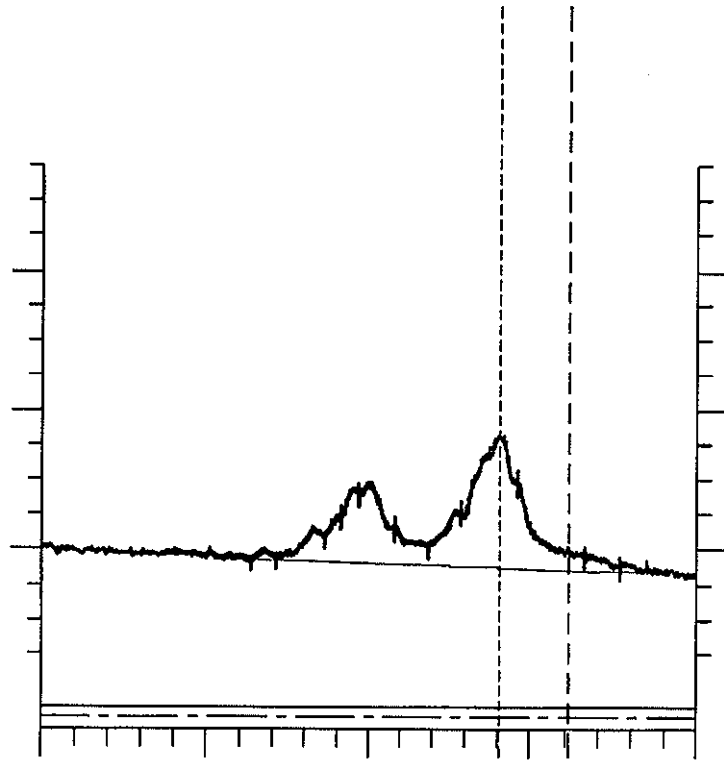
$t=0'$

FIG. 1a



t=30'

FIG.1b



t=180'

FIG.1c

análisis de CL-EM

Compuesto	Secuencia	Mt	hallado
complemento parental	CUUACCCUGAGUACUUCGATT	6607,32	
complemento- $\bar{1}p$	CUUACCCUGAGUACUUCGAT_	6302,9	6306,4
complemento- $\bar{1}p\bar{1}p$	CUUACCCUGAGUACUUCGA_	5998,7	5996,8
complemento- $\bar{1}p\bar{1}p$ --3' Ap	CUUACCCUGAGUACUUCG_	5669,5	5670,9
guía parental	UCCAAGUACUCAGCCGUAAGTT	6693,37	
guía - $\bar{1}p$	UCCAAGUACUCAGCCGUAAGT_	6389,1	6387,5
guía - $\bar{1}p\bar{1}p$	CGAAGUACUCAGCCGUAAG_	6084,8	6084,2
guía - $\bar{1}p\bar{1}p$ -3' $\bar{1}p$	UCCAAGUACUCAGCCGUA_	5739,6	5740,6
guía - $\bar{1}p\bar{1}p$ -5' $\bar{1}p$	_CGAAGUACUCAGCCGUAAG_	5778,7	5775,2

FIG.1d

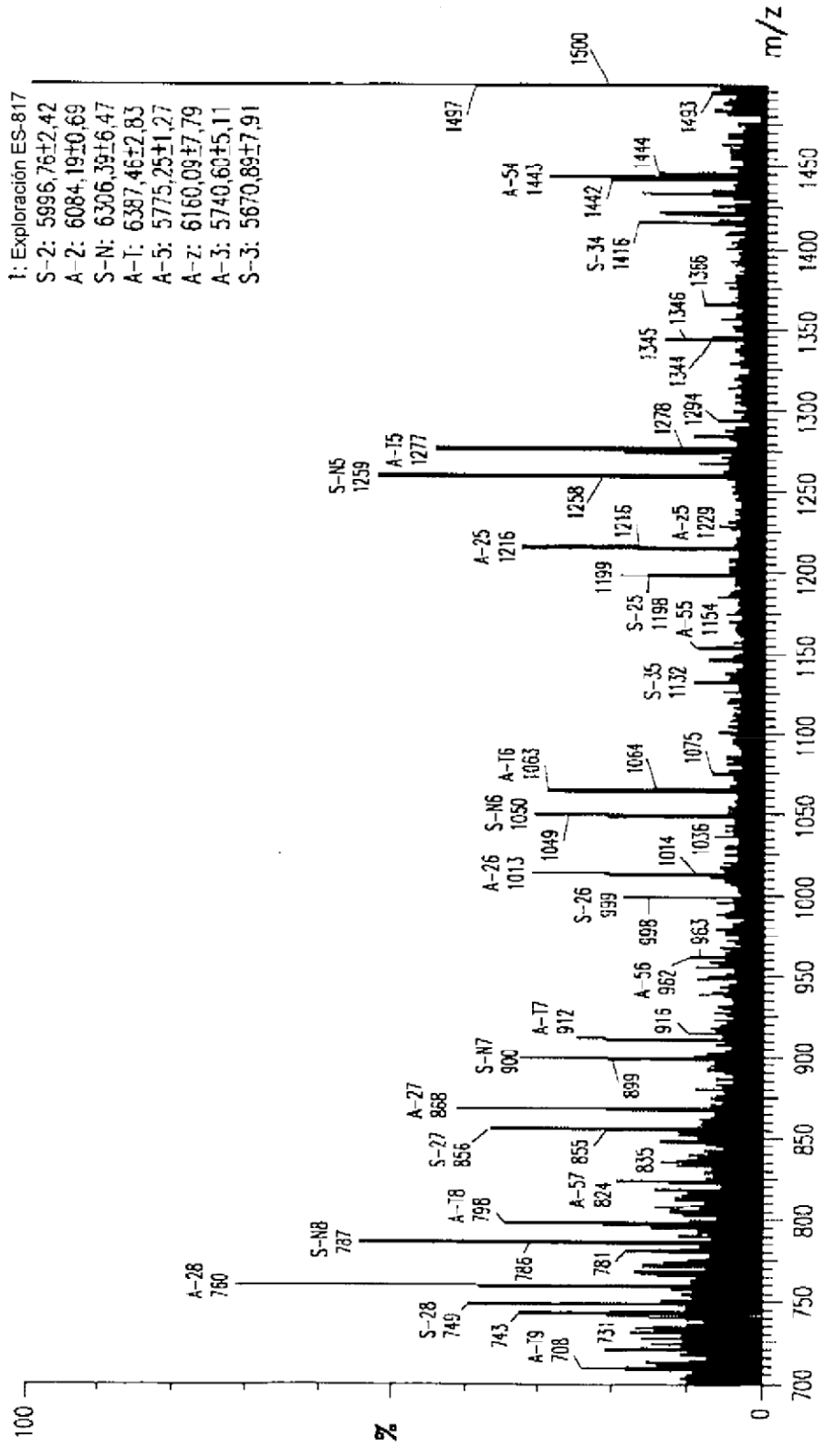


FIG.1e

- I: Exploración ES-817
- S-2: 5996,76±2,42
- A-2: 6084,19±0,69
- S-N: 6306,39±6,47
- A-T: 6387,46±2,83
- A-5: 5775,25±1,27
- A-z: 6160,09±7,79
- A-3: 5740,60±5,11
- S-3: 5670,89±7,91

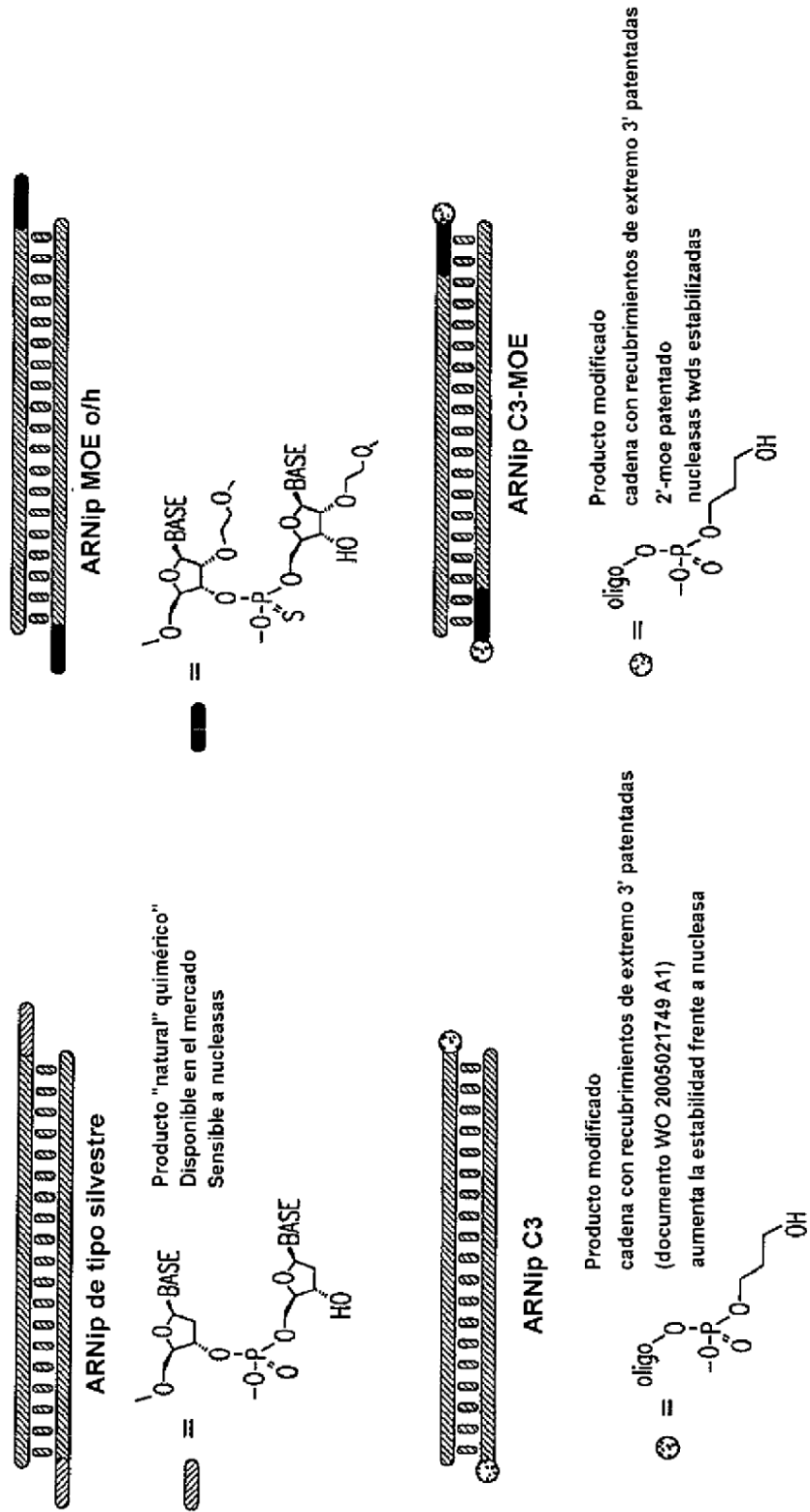


FIG.2

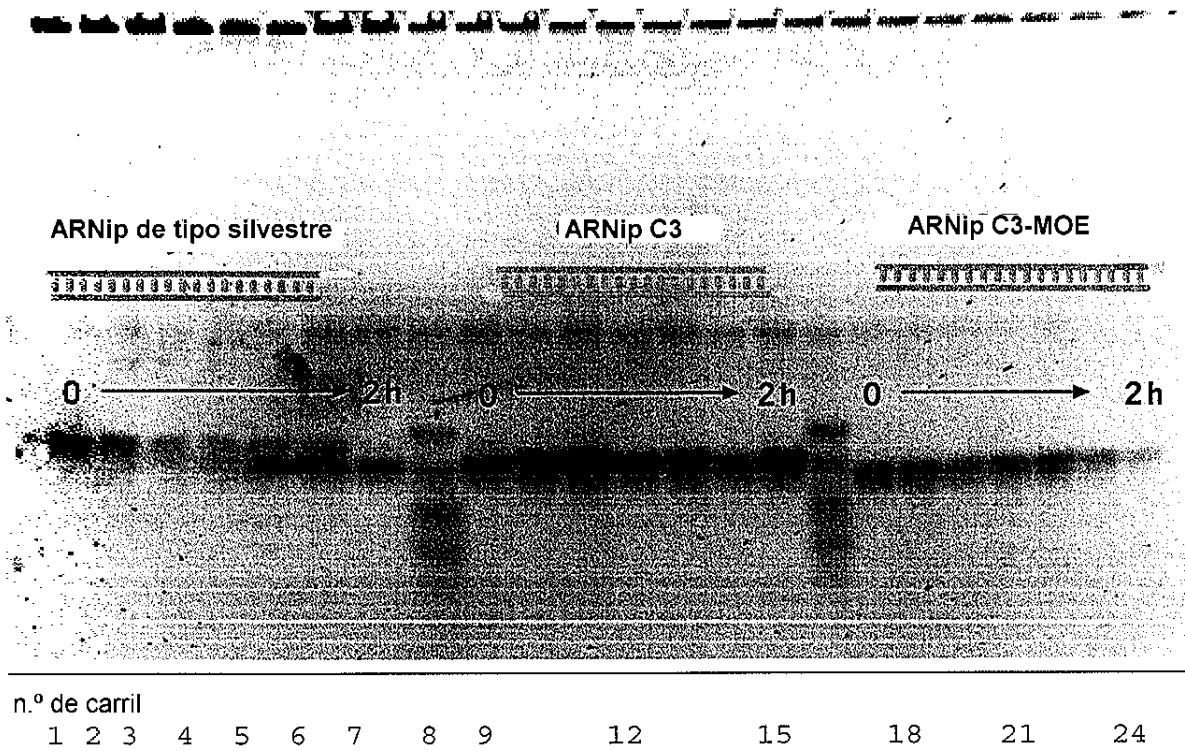


FIG.3

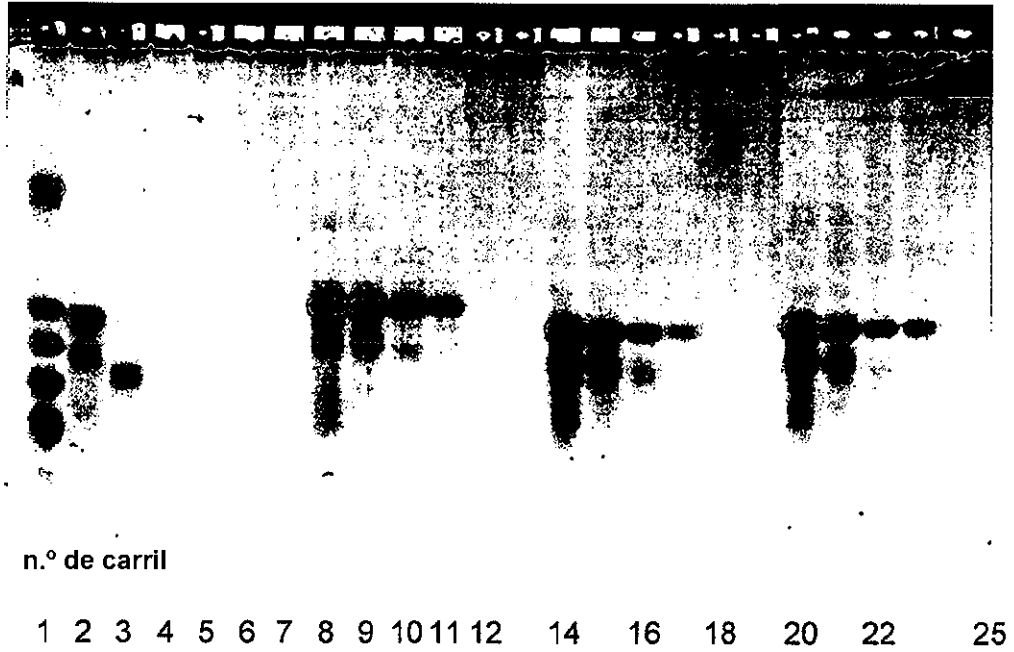


FIG.4

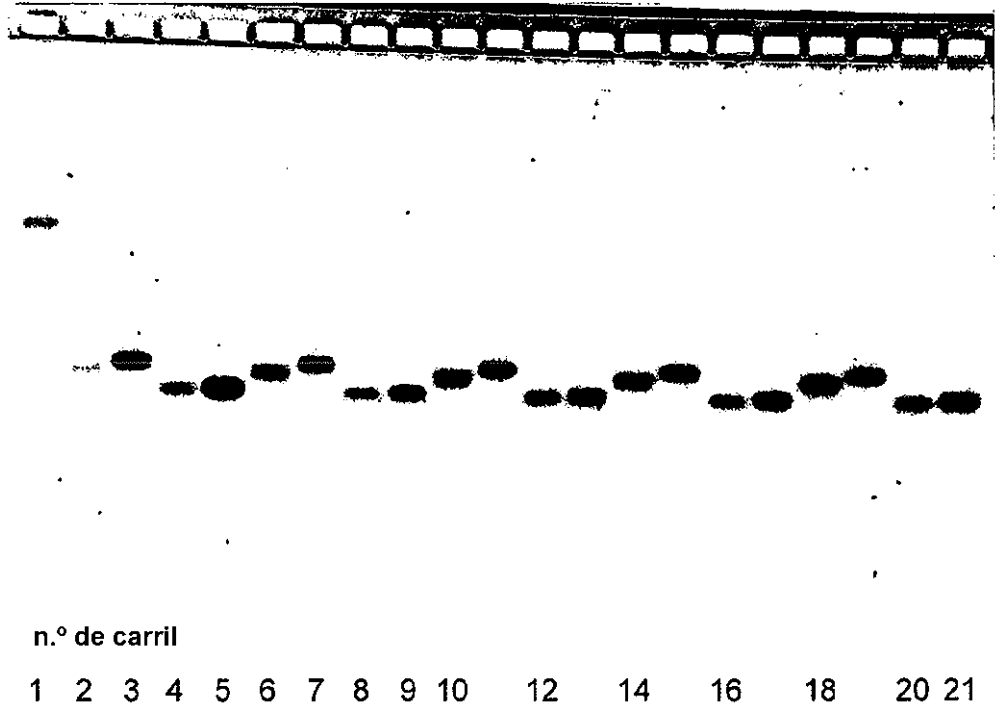


FIG.5

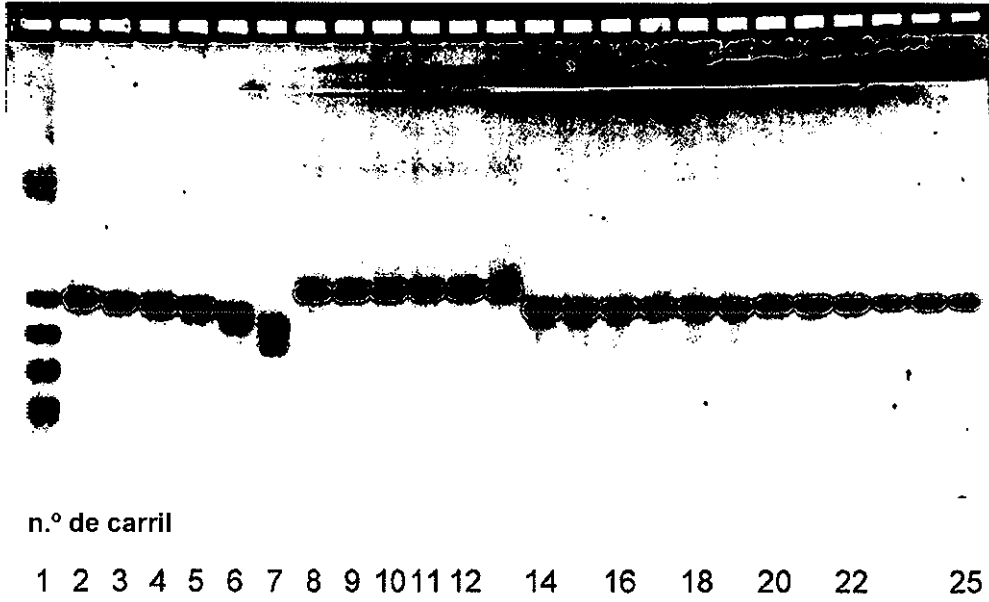
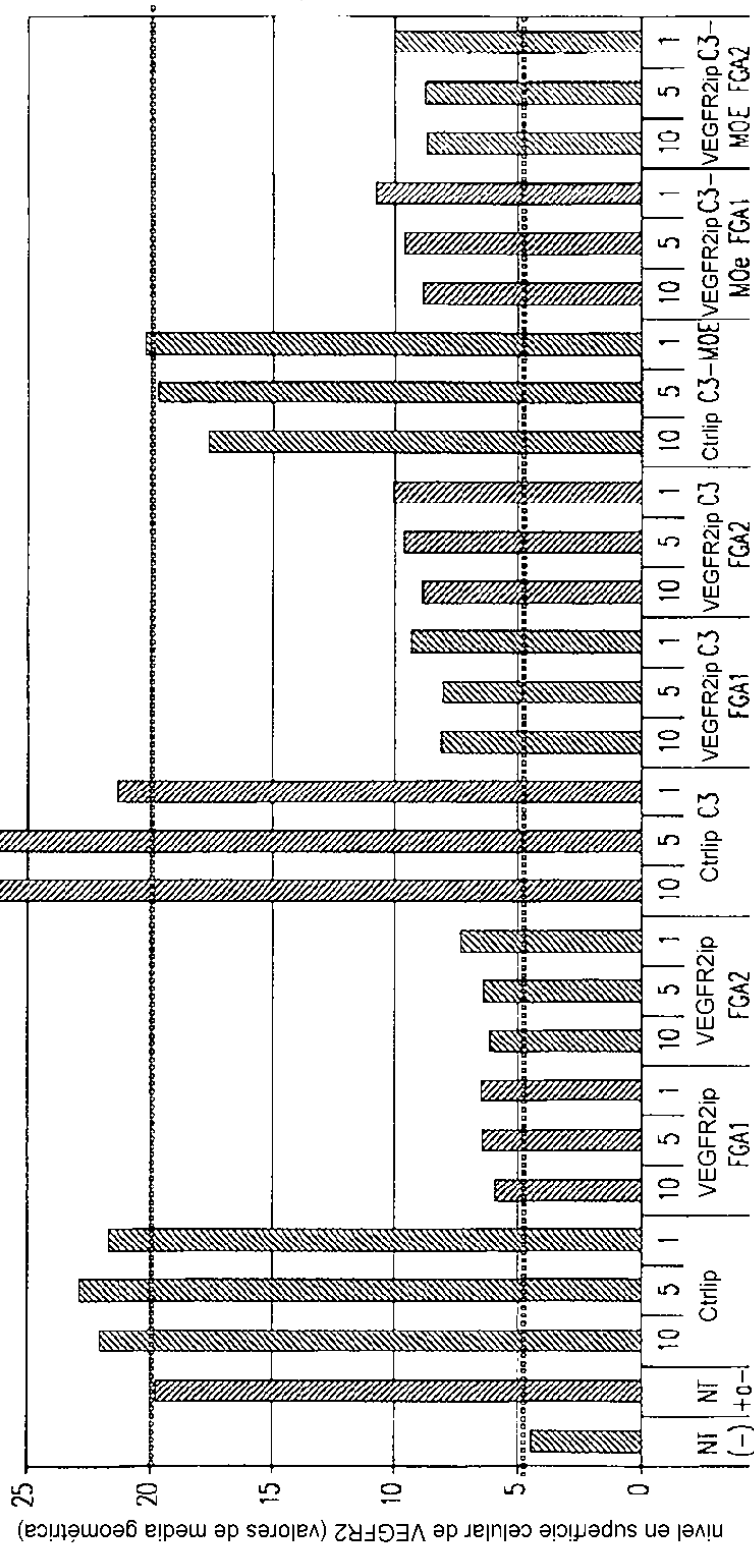


FIG.6

Efecto de grupos de estabilización en la potencia de ARNip en célula



condiciones - ARNip transfectedo en células MS1 (1.5 y 10 nM)

FIG.7

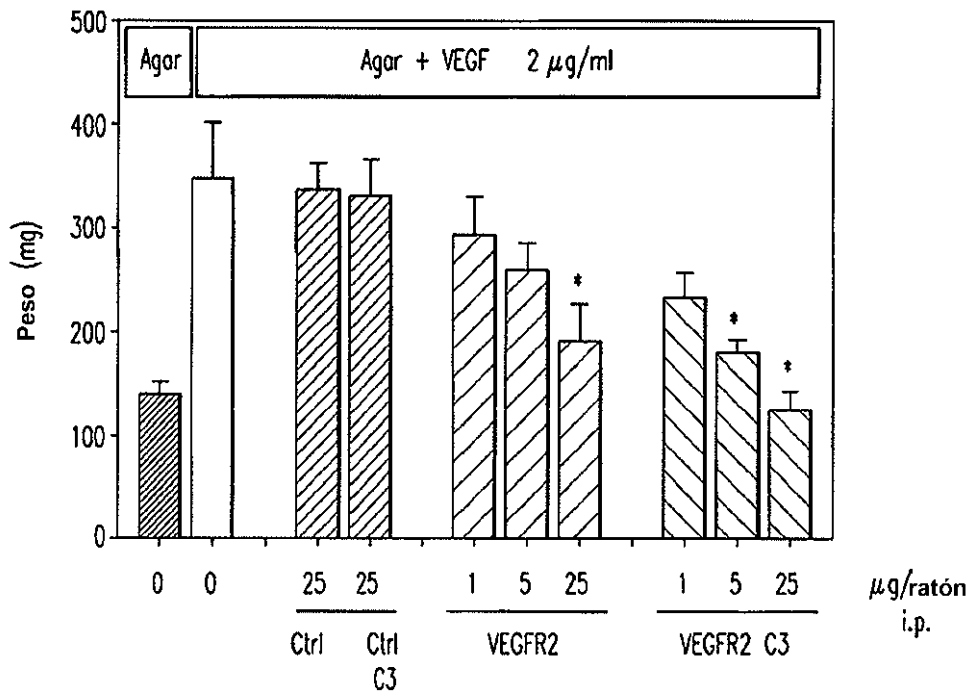


FIG.8a

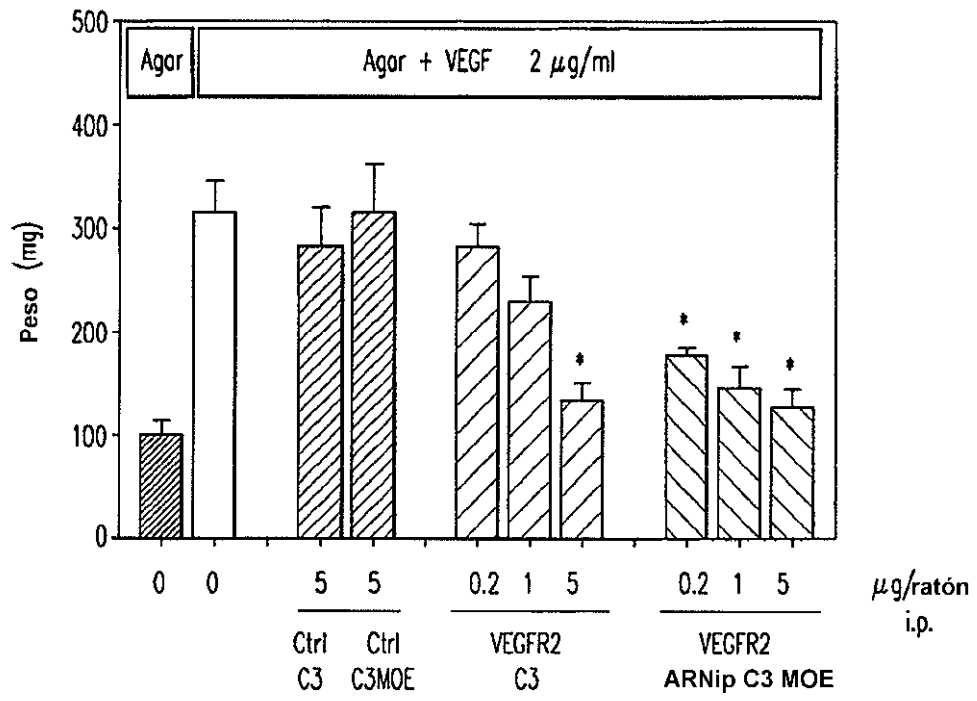
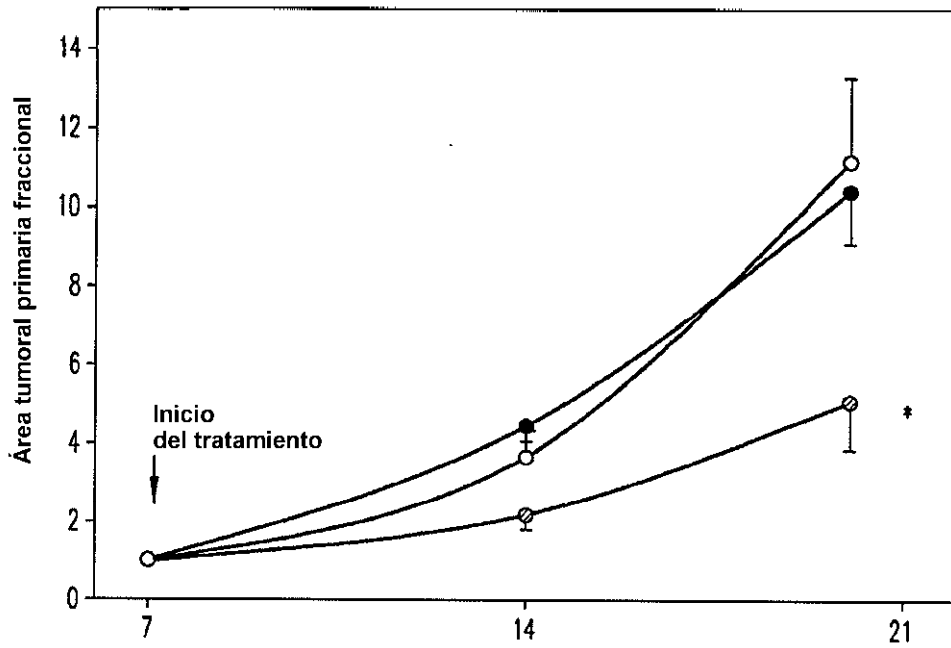


FIG.8b



Días después de la inoculación (d = 7, 14, 20)
de células tumorales

- 1) ARNip control 20 µg/ratones/día i.p. (n=6)
- 2) ARNip1VEGFR2 5 µg/ratones/día i.p. (n=6)
- ◐ 3) ARNip1VEGFR2 20 µg/ratones/día i.p. (n=6)

Tumor primario T/C

1,00

0,41 *;p<0,05

FIG.9a

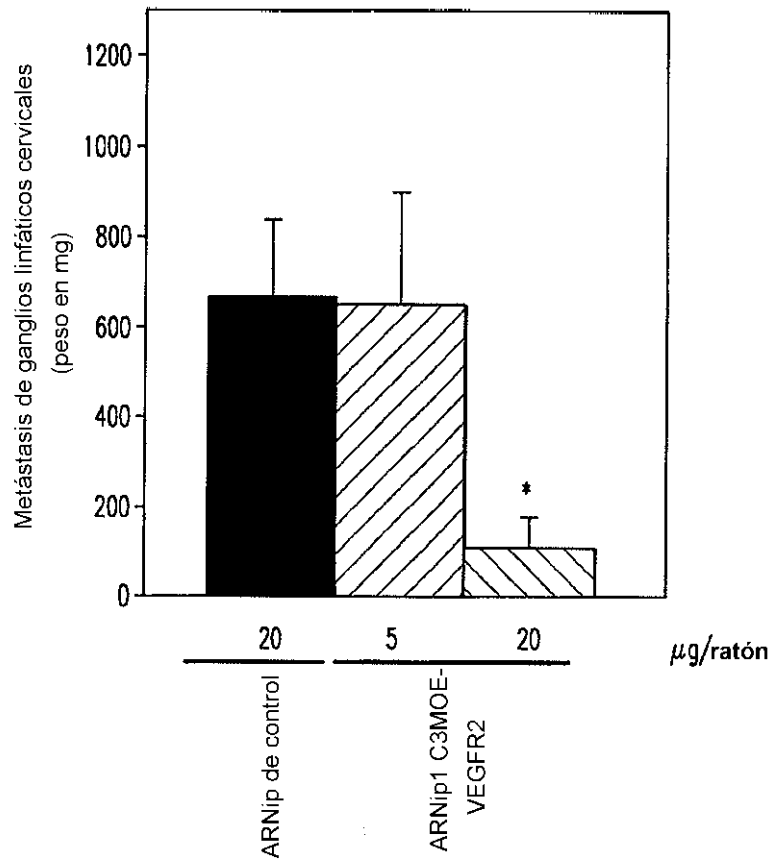


FIG.9b

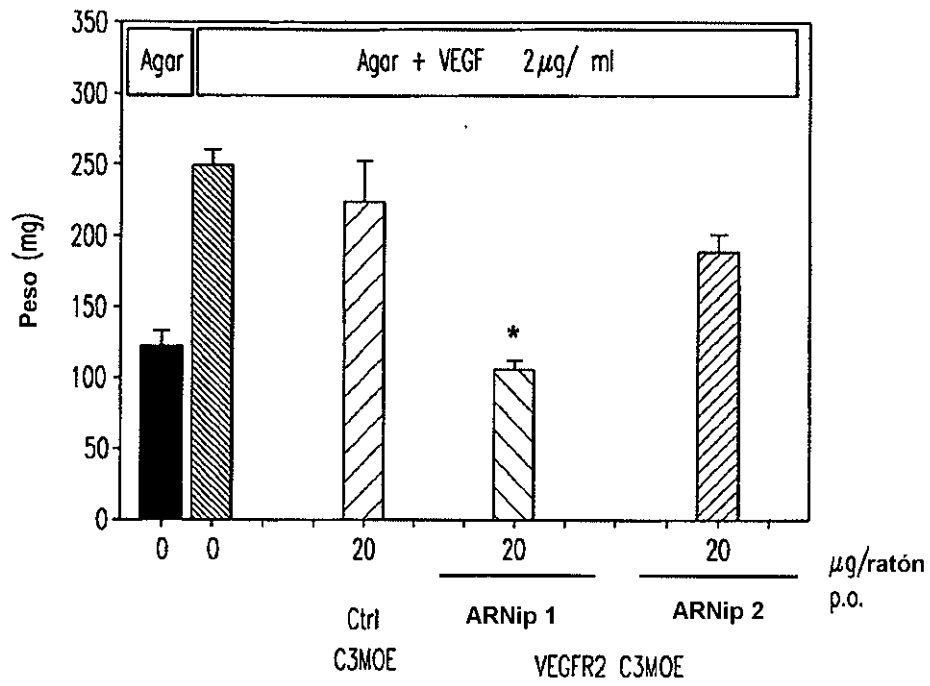


FIG. 10

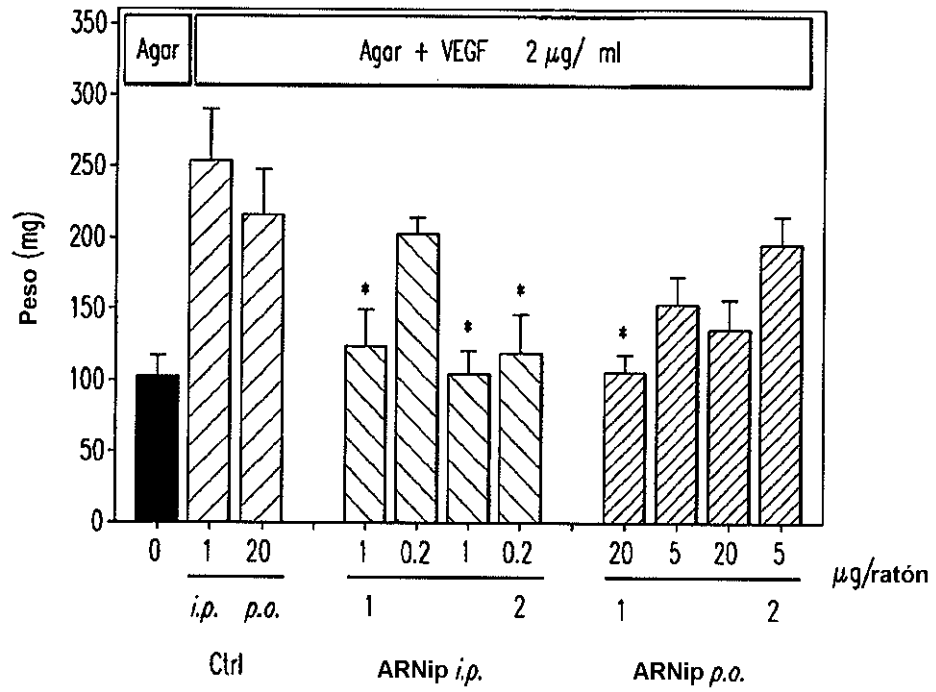


FIG.11a

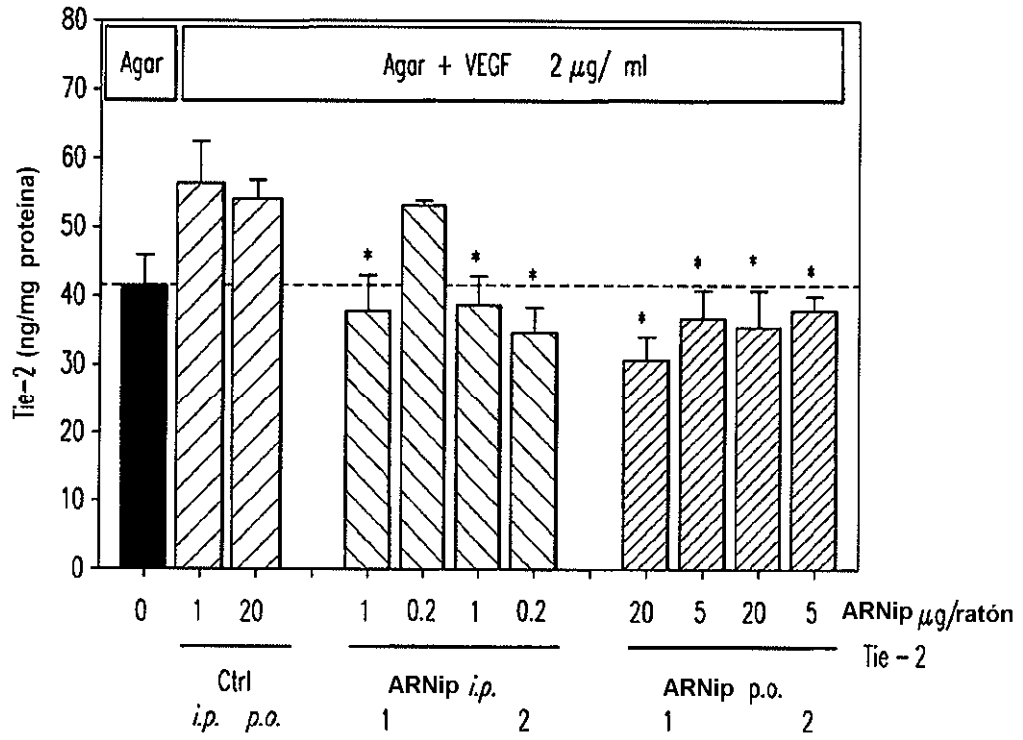


FIG.11b