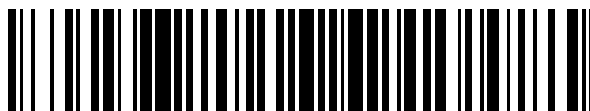


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 632 913**

51 Int. Cl.:

C12N 15/113 (2010.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.08.2005 PCT/GB2005/050134**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.03.2006 WO06021817**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.08.2005 E 05781264 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.04.2017 EP 1781787**

54 Título: **Tratamiento con ARNpi de trastornos oculares caracterizados por una presión intraocular elevada**

30 Prioridad:

23.08.2004 GB 0418762
18.02.2005 GB 0503412

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.09.2017

73 Titular/es:

SYLENTIS S.A.U. (100.0%)
Calle José Abascal 2
28003 Madrid, ES

72 Inventor/es:

JIMENEZ, ANA I.;
SESTO, ÁNGELA;
ROMÁN, JOSÉ P.;
GASCÓN, IRENE y
GONZÁLEZ DE BUITRAGO, GONZALO

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 632 913 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

Tratamiento con ARNpi de trastornos oculares caracterizados por una presión intraocular elevada

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a métodos y a composiciones para el tratamiento de trastornos oculares; en particular, pero no exclusivamente, al tratamiento de glaucoma. En realizaciones preferentes, la invención se refiere al uso de tecnología ARNi para regular a la baja la expresión de genes de formación acuosa y genes de secreción acuosa. Se proporciona asimismo métodos y composiciones para el tratamiento de trastornos oculares.

Antecedentes de la invención**ARNi como herramienta para regular a la baja la expresión génica**

El direccionamiento génico por recombinación homóloga se emplea generalmente para determinar la función génica en mamíferos, pero es un proceso costoso y que requiere tiempo. Alternativamente, se pueden determinar las funciones de muchos genes tras la inhibición de ARNm con ribozima o tecnologías antisentido. Si bien en algunas situaciones estas tecnologías han tenido éxito, su aplicación universal ha sido difícil. El advenimiento del silenciamiento ("knockdown") dirigido por ARNpi ha provocado una revolución en la genética de células somáticas, pues ha permitido un análisis económico y rápido de la función génica en mamíferos.

Establecer un método conveniente y fiable para silenciar la expresión génica al nivel de ARNm ha sido un tema recurrente en la biología molecular durante los últimos 15 años. En el esfuerzo de generar células u organismos con pérdida de función, se han examinado varias moléculas entre las que se incluyen por ejemplo secuencias antisentido, ribozimas y oligonucleótidos quiméricos, pero el diseño de dichas moléculas se ha basado en prueba y error, dependiendo de las propiedades del gen diana.

Por otra parte, los efectos deseados han sido difíciles de predecir y, frecuentemente, tan solo se ha conseguido una supresión débil (Braasch & Corey, 2002).

Tras el descubrimiento del fenómeno en plantas a principios de la década de 1990, en 1998, Andy Fire y Craig Mello demostraron por primera vez, con el gusano *Caenorhabditis elegans*, que ARNds (ARN de doble cadena) podía inhibir específica y selectivamente la expresión génica de una manera enormemente eficiente (Fire *et al.*, 1998). En su experimento, la secuencia de la primera cadena (el llamado ARN sentido) coincide con la de la región correspondiente del ARN mensajero diana (ARNm). La segunda cadena (ARN antisentido) es complementaria de su ARNm. El ARNds obtenido resultó ser bastante más eficiente (en varios órdenes de magnitud) que las moléculas de ARN monocatenarias correspondientes (en particular, ARN antisentido). Fire *et al.*, 1998 denominó el fenómeno ARNi para referirse a la interferencia de ARN. Se ha demostrado que este poderoso mecanismo de silenciamiento génico funciona en diversas especies, sobre todo entre los filos filogenéticos.

ARNi comienza cuando una enzima llamada DICER se encuentra con ARNds y lo corta en trozos denominados ARN pequeños de interferencia o ARNpi. Esta proteína pertenece a la familia nucleasa ARNasa III. Un complejo de proteínas reúne estos restos de ARN y utiliza su código como guía para buscar y destruir cualquier ARN en la célula con una secuencia de apareamiento como por ejemplo ARNm diana (para revisión véase Boshier & Labouesse, 2000).

El fenómeno ARNi (Akashi *et al.*, 2001) podría resumirse del siguiente modo:

- Etapa 1: reconocimiento de ARNds y proceso de exploración.
- Etapa 2: escisión de ARNds a través de la actividad de ARNasa III y producción de ARNpi.
- Etapa 3: asociación de los ARNpi y factores asociados en complejos RISC.
- Etapa 4: reconocimiento de ARNm diana complementario.
- Etapa 5: escisión del ARNm diana en el centro de la región complementaria del ARNpi.
- Etapa 6: degradación de ARNm diana y reciclado del complejo RISC.

Al tratar de aplicar el fenómeno ARNi como tecnología para el silenciamiento génico, pronto se cayó en la cuenta de que las células de mamífero han desarrollado diversos fenómenos protectores contra infecciones virales que podrían impedir el uso de este enfoque. De hecho, la presencia de niveles extremadamente bajos de ARNds viral desencadena una respuesta de interferón con el resultado de una supresión no específica global de la traducción que, a su vez, desencadena apoptosis (Williams, 1997, Gil & Esteban, 2000).

En 2000, una primera tentativa con ARNds tuvo como resultado la inhibición específica de 3 genes (MmGFP bajo el control del factor de elongación 1a, E-caderina, y c-mos) en el ovocito de ratón y embrión temprano. No se observó la detención de traducción y por tanto una respuesta PKR ya que los embriones siguieron desarrollándose (Wianny & Zernicka-Goetz, 2000). Un año después, la investigación en *Ribopharma AG* (Kulmbach, Alemania) demostró por

primera vez la funcionalidad de ARNi en células de mamífero. Utilizando ARNs cortos (20-24 pares de base) - llamados *SIRPLEX™*- desactivaron genes específicamente incluso en células humanas sin iniciar la respuesta en fase aguda. Otros experimentos similares llevados a cabo por otros equipos de investigadores (Elbashir *et al.*, 2001; Caplen *et al.*, 2001) siguieron confirmando estos resultados.

Un año más tarde, Paddison *et al.* (Paddison *et al.*, 2002) trataron de utilizar ARN pequeños plegados en estructuras horquilladas para inhibir la función de genes específicos. Este trabajo se inspiró en estudios anteriores en los que se demostraba que algunos genes en *Caenorhabditis elegans* regulan de manera natural otros genes a través de ARNi codificando ARN de estructura horquillada. Sometidos a ensayo en diversas líneas celulares de ser humano y de ratón, normales y tumorales, los ARN horquillados cortos (ARNhc) son capaces de silenciar genes con la misma eficacia que sus equivalentes ARNpi. Además los ARNhc presentan una mejor cinética de reasociación *in vivo* que los bicatenarios equivalentes. Cabe destacar que estos autores generaron líneas celulares transgénicas obtenidas por ingeniería genética para sintetizar ARNhc que presentan un efecto de supresión de larga duración a lo largo de las divisiones celulares (Eurogenetec). Recientemente, se ha demostrado la mediación de otro grupo de ARN pequeños (también comprendidos en el intervalo de 21-25 nt) en la regulación a la baja de la expresión génica. Dichos ARN, conocidos como ARN regulados temporalmente pequeños (ARNtp), han sido descritos en *Caenorhabditis elegans* donde regulan la temporalización de la expresión génica durante el desarrollo. Debe advertirse que los ARNtp y los ARNpi, a pesar de sus evidentes similitudes, proceden a través de diferentes modos de acción (para una revisión véase Banerjee & Slack, 2002). En contraposición con ARNpi, los ARNtp de 22 nt de longitud regulan a la baja la expresión del ARNm diana tras la iniciación de la traducción sin afectar la integridad de ARNm. Estudios recientes indican que los dos ARNtp descritos por primera vez en nematodos son miembros de una inmensa familia de cientos de micro-ARN adicionales (ARNmi) que existen en metazoos (Grosshans & Slack, 2002).

Los científicos han utilizado inicialmente ARNi en diversos sistemas, incluyendo *Caenorhabditis elegans*, *Drosophila*, tripanosomas y otros invertebrados diversos. Asimismo, aplicando este enfoque, algunos equipos han presentado recientemente la supresión específica de la biosíntesis de proteína en diferentes líneas celulares de mamífero – específicamente en células HeLa – demostrando que ARNi es un método con un amplio espectro de aplicación para silenciamiento génico *in vitro*. Basándose en estos resultados, ARNi se ha convertido rápidamente en una herramienta muy reconocida para validar (identificar y asignar) funciones génicas. La interferencia de ARN con el empleo de oligonucleótidos de ARNs cortos permitirá además descifrar la función de genes que solamente están parcialmente secuenciados. Por tanto, ARNi pasará a ser inevitable en estudios como:

- Inhibición de expresión génica a nivel post-transcripcional en células eucariotas. En este contexto, ARNi es una herramienta sencilla para evaluar rápidamente la función génica y revelar fenotipos nulos.
- Desarrollo de tecnología ARNi para su uso en embriones post-implantación.
- La importancia económica predominante de la interferencia de ARN queda establecida con su aplicación como principio terapéutico. Siendo así, ARNi puede producir fármacos a base de ARN para tratar enfermedades humanas.

Glaucoma

Glaucoma es una de las principales causas de la ceguera. Aproximadamente un 15 % de los casos de ceguera de todo el mundo derivan de un glaucoma. El tipo más común, glaucoma primario de ángulo abierto, tiene una prevalencia de 1/200 entre la población en general de más de 40 años de edad.

El glaucoma ha sido definido simplemente como el proceso de destrucción de tejido ocular causado por una elevación sostenida de presión intraocular (PIO) por encima de los límites fisiológicos normales.

Cada vez está más claro que muchas formas de glaucoma tienen un componente genético y gran parte de las investigaciones actuales apuntan a la identificación de regiones cromosómicas y genes que contribuyen al glaucoma. Es probable que la etiología del GAA sea multifactorial, como resultado de una combinación de mutaciones en más de un gen y de factores ambientales que aún no han sido identificados. En lo que respecta a GAA juvenil y de inicio en edad adulta, se han identificado varios loci. Sin embargo, solamente se conoce un gen, concretamente el gen miocilina /TIGR (respuesta glucocorticoidea inducible por malla trabecular) en el locus GLC1A en el cromosoma 1q21-q31. Se han identificado más de treinta mutaciones de este gen en poblaciones étnicamente diversas de todo el mundo. Los estudios han demostrado que es responsable de únicamente aproximadamente un 5 % de GAA en total (véase revisiones en Wirtz & Samples, 2003, y Khaw *et al.*, 2004a).

Patogénesis

La mayoría de los glaucomas se caracterizan por una PIO elevada, aunque el nivel de elevación puede variar. En los glaucomas en los que dicha elevación es inicialmente baja (es decir, glaucoma de ángulo abierto, glaucoma melanocítico) y en algunos glaucomas secundarios, los daños en las células ganglionares de la retina y el nervio óptico avanzan de forma lenta. En el glaucoma de ángulo cerrado, la elevación repentina de la PIO suele provocar ceguera del ojo, principalmente y sin lugar a dudas como consecuencia del cese del flujo axoplásmico al nivel de la lámina cribrosa.

En los estudios con seres humanos, se ha aceptado de forma generalizada que la isquemia tisular desempeña cierto papel en el inicio o el avance del daño del disco óptico que tiene lugar en el glaucoma. La degeneración de las células ganglionares de la retina puede consistir en necrosis, pero cabe la posibilidad de que sea apoptosis desencadenada por la elevación de la PIO y se cree que son relevantes durante el avance de la enfermedad los correspondientes papeles del óxido nítrico y glutamato. (Para una revisión reciente sobre el tema véase Osborne et al, 2003).

Tratamiento

Aunque la etiología relacionada con el complejo del glaucoma es diversa, el determinante absoluto para seleccionar la terapia es la cantidad de cambio de presión primario y/o inducido dentro del ángulo iridocorneal.

Las terapias actuales incluyen medicaciones o cirugía que tienen como objetivo reducir la presión, si bien se desconocen los mecanismos patofisiológicos a través de los cuales la PIO elevada lleva al daño neuronal en el glaucoma.

Es posible tratar de suprimir médicamente la PIO elevada empleando cuatro tipos de fármacos: los supresores de formación acuosa (entre ellos inhibidores de anhidrasa carbónica, agentes bloqueadores beta-adrenérgicos o agonistas de alfa 2-adrenoceptor), mióticos (es decir, parasimpatomiméticos –colinérgicos-, o inhibidores de anticolinesterasa); potenciadores de la secreción uveoescleral; y agentes hiperosmóticos (que producen un gradiente de presión osmótica a través de la barrera sanguínea/acuosa dentro del epitelio ciliar). Los cuatro se utilizan en el tratamiento de glaucoma, los tres primeros, generalmente, como tratamiento de emergencia y en el control a largo plazo, mientras que los agentes hiperosmóticos son enormemente valiosos como tratamiento de emergencia y preoperatorio. Está empezando a aparecer una quinta categoría de fármacos, los agentes neuroprotectores, que posiblemente se sumen de forma relevante como otra terapia médica. De hecho, al haberse observado que los niveles de NOS y glutamato son elevados en el glaucoma y que están relacionados con la necrosis o apoptosis de las células ganglionares de la retina, se ha elevado la posibilidad de terapias neuroprotectoras e incluso de neuro-regeneración. Por tanto, los inhibidores de NOS que excitan antagonistas de aminoácido, antagonistas de receptor de glutamato, inhibidores de apoptosis y bloqueadores del canal de calcio son todos ellos potenciales candidatos en el desarrollo de futuras terapias para el glaucoma. Los bloqueadores del canal de calcio pueden reducir el efecto de un deterioro en la microcirculación a la cabeza del nervio óptico, al tiempo que posiblemente aumenten la facilidad de secreción al nivel de las células trabeculares.

Las revisiones sobre diferentes trastornos oculares y sus tratamientos se facilitan en las referencias, en particular en Bunce (2005), Costagliola (1995, 2000), Cullinane (2002), Sakaguchi (2002), Shah (2000), y Wang (2005).

Las terapias con las que contamos hoy en día aún se quedan cortas y las dificultades prácticas ligadas a la evaluación de la facilidad de secreción, la monitorización de la terapia con precisión y la complejidad de las técnicas quirúrgicas se combinan para confundir el pronóstico. El factor fundamental de todos los glaucomas es la degeneración de las células glanglionares de la retina, así pues la neuroprotección a través de una hipotensión ocular eficaz es un requisito esencial de cualquier terapia que utilicemos (para una revisión reciente sobre el tema, véase Khaw et al 2004b).

El documento WO2004/042024 describe el uso de ARNpi para regular a la baja la expresión de HIF-1 alfa que regula a la baja una su vez la expresión VEGF. El control de la expresión del VEGF puede utilizarse para inhibir la angiogénesis, en particular, en enfermedades como retinopatía diabética, degeneración macular relacionada con la edad y ciertos cánceres.

Breve resumen de la invención

La presente invención proporciona el uso de ARNpi en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una afección ocular caracterizada por un aumento de la presión intraocular (PIO), en el que dicho medicamento se formula para administración tópica sobre la superficie de la córnea y regula a la baja la expresión de un gen diana en el ojo seleccionado del grupo que consiste en anhidrasas carbónicas II, IV y XII; receptores adrenérgicos: beta I y 2 y alfa 1A, 1B y 1D; acetilcolinesterasa; ciclooxigenasas 1 y 2; ATPasas; alfa1, alfa2, alfa3, beta1, beta2; molécula de adhesión leucocitaria al endotelio I (ELAM-1); angiotensina II, Enzimas de conversión de Angiotensina II (ACE I y ACE II)), Receptores de Angiotensina II (ATR1 y ATR2) y renina; Cochlin.

También se proporcionan moléculas de ARNpi aisladas para su uso en el tratamiento de una afección ocular caracterizada por un aumento de la presión intraocular (PIO) en el paciente, siendo el ARNpi complementario para una secuencia de nucleótidos seleccionada de SEQ ID 1 a SEQ ID 1829, en la que dicho ARNpi es para administración tópica sobre la superficie de la córnea; y composiciones farmacéuticas que comprenden ARNpi.

Otros rasgos de la invención se describen en las reivindicaciones adjuntas.

En la presente divulgación los autores de la invención describen un método para el tratamiento de afecciones oculares que se caracterizan por una PIO alterada en animales, incluyendo el ser humano. En particular, las afecciones oculares pueden incluir glaucoma, uveítis e inflamación. El método se basa en la regulación a la baja de la expresión de genes relacionados con la formación acuosa y la secreción acuosa en el ojo. La regulación a la baja se puede llevar a efecto mediante el uso de fracciones de ácido nucleico de doble cadena, denominadas ANic o AN de interferencia pequeños que se dirigen en interferencia con la expresión de ARNm de varios genes candidatos. Los ANic son ARNpi, aunque también se incluyen dentro del alcance de la invención ácidos nucleicos modificados o entidades químicamente sintetizadas similares.

Las realizaciones preferentes de la divulgación se refieren a una aplicación tópica de ANic. Las realizaciones de la divulgación también proporcionan composiciones farmacéuticas para su uso en el tratamiento de afecciones oculares. La invención se puede utilizar dentro de los campos de los tratamientos oculares locales, de genes diana relacionados en la patogénesis del glaucoma, así como el uso de entidades químicamente sintetizadas para tratar enfermedades animales (incluyendo el ser humano).

Además del tratamiento de glaucoma, el método de la presente invención también es adecuado para el tratamiento de otras enfermedades de la cámara anterior del ojo. En particular, el método se puede aplicar para el tratamiento de enfermedades caracterizadas por una alteración en la formación o secreción acuosa en el ojo. Entre los ejemplos de afecciones que se pueden tratar se incluyen afecciones locales, tales como infecciones o inflamaciones, y afecciones generales, tales como uveítis o expresión de enfermedades sistémicas. Asimismo, ciertas realizaciones de la invención proporcionan el tratamiento para retinopatía diabética.

Descripción detallada de la invención

Genes diana

En la presente divulgación, los autores de la invención definen una lista de genes diana, cuyos niveles de expresión pueden alterar la PIO. Dichos genes pueden clasificarse en los grupos de genes relacionados con la formación acuosa o el grupo de genes relacionados con la secreción acuosa. Se presenta a continuación una lista de los genes diana de los autores de la invención.

- Ahidrasas carbónicas II, IV y XII
- Receptores adrenérgicos: beta1 y 2 y alfa 1A, 1B y 1D
- Acetilcolinesterasa
- Ciclooxygenasas 1 y 2
- ATPasas: alfa1, alfa2, alfa3, beta1, beta2
- Molécula de adhesión leucocitaria al endotelio I (ELAM-1)
- Sistema de Angiotensina: Angiotensina II, Enzimas de conversión de Angiotensina II (ACE I y ACE II), Receptores de Angiotensina II (ATR1 y ATR2) y Renina
- Cochlin

Diseño de ANic

Aunque siguen siendo desconocidos los mecanismos para ARNi, las etapas necesarias para generar oligonucleótidos de ARNd específicos sí que están claras. Se ha demostrado que las cadenas bicatenarias de ARNd que tienen una longitud de 21-26 nucleótidos son las que funcionan con la mayor eficacia para producir interferencia de ARN. La selección de la región homóloga derecha dentro del gen también es importante. Factores como la distancia desde el codón de partida, el contenido G/C y la localización de los dímeros de adenosina son importantes a la hora de considerar la generación de ARNd para ARNi. Sin embargo, una consecuencia de ello es que tal vez sea necesario someter a ensayo diferentes secuencias para determinar el ARNi más eficaz y es posible que resulte costoso.

En 1999, Tuschl *et al.*, descifraron el efecto silenciador de ARNpi demostrando que su eficacia va en función de la longitud del bicatenario, la longitud del extremo 3' protuberante, y la secuencia en estos protuberantes. Sobre la base de este trabajo, Eurogentec recomienda que la región de ARNm diana y, por tanto, la secuencia del bicatenario ARNpi deberían seleccionarse utilizando las siguientes directrices:

Dado que ARNi depende del establecimiento de interacciones de proteínas complejas, es evidente que la diana de ARNm debería estar desprovista de factores de unión no relacionados. En este contexto, tanto las regiones sin traducir 5' y 3' (UTR) como las regiones cerca del codón de partida deberán evitarse ya que pueden ser más ricas en sitios de unión a proteína reguladora. La secuencia de ARNpi se selecciona por tanto del siguiente modo:

- En la secuencia de ARNm, se selecciona una región localizada de 50 a 100 nt en dirección 3' del codón de partida AUG o en dirección 5' del codón de terminación.
- En esta región, se buscan las siguientes regiones: AA(N19), CA(N19).
- Se calcula el porcentaje G/C para cada secuencia identificada. Idealmente, el contenido G/C es 50 % pero puede

ser menos de 70 % o más de 30 %.

- Preferentemente, se evitan las secuencias que contienen las siguientes repeticiones: AAA, CCC, GGG, TTT, AAAA, CCCC, GGGG, TTTT.
- Se realiza una predicción de accesibilidad de acuerdo con la estructura secundaria del ARNm también.
- Se realiza también un análisis BLAST (es decir, base de datos EST de NCBI) con la secuencia de nucleótidos que se ajusta mejor a los criterios anteriores para asegurar que solamente se va a inactivar a un gen.

Para maximizar la interpretación del resultado, se deberán adoptar las siguientes precauciones cuando se utiliza ARNpi:

- Examinar siempre las monocadenas sentido y antisentido en experimentos por separado.
- Probar un bicatenario de ARNpi desordenado. Éste debería tener la misma composición de nucleótidos que el ARNpi obtenido pero carecerá de homología de secuencia significativa con cualquier otro gen (incluyendo el obtenido).
- Si es posible, silenciar el mismo gen con dos bicatenarios ARNpi independientes para controlar la especificidad del proceso de silenciamiento.

Prácticamente, se introduce cada uno de los genes seleccionados como una secuencia de nucleótidos en un programa de predicción que tiene en cuenta todas las variables que se han descrito para el diseño de oligonucleótidos óptimos. El programa explora cualquier secuencia de nucleótidos de ARNm para las regiones susceptibles de direccionamiento a través de ARNpi. El resultado de este análisis es una puntuación de posibles oligonucleótidos de ARNpi. Las puntuaciones más altas se utilizan para diseñar oligonucleótidos de ARN de doble cadena (normalmente de 21 pb de longitud, aunque son posibles también otras longitudes) que se obtienen normalmente por síntesis química.

Además de ARNpi, se pueden utilizar también nucleótidos modificados. Los autores de la invención prevén examinar varias modificaciones químicas que son muy conocidas en la técnica. Dichas modificaciones tienen por objetivo aumentar la estabilidad o disponibilidad del ANic.

En las publicaciones que se enumeran más adelante en las referencias, se describen ejemplos de modificaciones adecuadas, incorporándose cada una de ellas en el presente documento como referencia.

Los estudios demuestran que reemplazar los segmentos de nucleótidos protuberantes 3'-terminales de un bicatenario ARNpi de 21 meros que tiene dos nucleótidos protuberantes en 3' con desoxiribonucleótidos no tiene un efecto adverso en la actividad de ARNi. Se ha notificado que el reemplazamiento de hasta cuatro nucleótidos en cada extremo de ARNpi con desoxiribonucleótidos se tolera bien, mientras que la completa sustitución con desoxiribonucleótidos tiene como resultado la falta de actividad de ARNi (Elbashir 2001). Por otra parte, Elbashir et al. También notifican que la sustitución de ARNpi con 2'-O- metil nucleótidos elimina completamente la actividad de ARNi.

Se pueden utilizar nucleósidos modificados por afinidad, tal como se describe en el documento WO2005/044976. En dicha publicación se describen oligonucleótidos que comprenden nucleósidos modificados para tener una mayor o menor afinidad para su nucleótido complementario en el ARNm diana y/o la cadena ANic complementaria.

En el documento GB2406568 se describen oligonucleótidos modificados alternativos modificados químicamente para proporcionar una mejor resistencia a la degradación o una mejor absorción. Entre los ejemplos de dichas modificaciones se incluyen uniones de internucleótido de fosforotioato, 2'-O-metil ribonucleótidos, 2'-desoxi-fluoro ribonucleótidos, 2'-desoxi ribonucleótidos, nucleótidos de " base universal", 5-C-metil nucleótidos y la incorporación de un resto desoxiabásico invertido.

En el documento WO2004/029212 se describen oligonucleótidos modificados para potenciar la estabilidad del ARNpi o para aumentar la eficacia del direccionamiento. Las modificaciones incluyen reticulación química entre dos cadenas complementarias de un ARNpi y modificación química de un término 3' de una cadena de un ARNpi. Las modificaciones preferentes son modificaciones internas, por ejemplo modificaciones de azúcar, modificaciones de nucleobase y/o modificaciones de la cadena principal. Se describen ribonucleótidos 2'-fluoro modificados y 2'-desoxi ribonucleótidos.

En el documento WO2005/040537 se citan además oligonucleótidos modificados que se pueden utilizar.

Además de emplear ANdc y ANdc modificados, la presente invención puede utilizar AN horquillado corto (ANhc); las dos cadenas de la molécula de ANic pueden estar conectadas por una región de engarce, que puede ser un engarce de nucleótido o un engarce no nucleótido.

Además de ANic que es perfectamente complementario de la región diana, se pueden utilizar secuencias de ANic redundantes para dirigirse a regiones homólogas diana. En el documento WO2005/045037 se describe el diseño de moléculas ANic para dirigir dichas secuencias homólogas, por ejemplo incorporando pares de base no canónicos,

por ejemplo, apareamientos erróneos y/o pares de base tambaleantes, que pueden proporcionar secuencias diana adicionales. En los casos en los que se identifican apareamientos erróneos, se pueden utilizar pares de base no canónicos (por ejemplo, apareamientos erróneos y/o bases tambaleantes) para generar moléculas ANic que se dirijan a más de una secuencia génica. En un ejemplo no exhaustivo, se utilizan pares de base no canónicos como pares de base UU y CC, para generar moléculas ANic que son capaces de dirigirse a secuencias para diferentes dianas que comparten homología de secuencia. Siendo así, una ventaja del uso de ANic de la invención es que se puede diseñar un ANic único para que incluya una secuencia de ácidos nucleicos que es complementaria de la secuencia de nucleótidos que se conserva entre genes homólogos. En este enfoque, se puede utilizar un solo ANic para inhibir la expresión de más de un gen en lugar de utilizar más de una molécula ANic para dirigirse a diferentes genes.

Las moléculas de ANic de la invención tienen doble cadena. Una molécula de ANic de la invención puede comprender extremos romos, es decir extremos que no incluyen ningún nucleótido protuberante. En una realización, una molécula ANic de la invención puede comprender uno o más extremos romos. En realizaciones preferentes, las moléculas ANic tienen protuberantes en 3'. Las moléculas ANic de la invención pueden comprender moléculas de ácido nucleico bicatenario protuberante en 3' con n nucleótidos ($5 \geq n \geq 1$). Elbashir (2001) demuestra que los bicatenarios de ARNpi de 21 nucleótidos son sobre todo activos cuando contienen dinucleótidos protuberantes 3'-terminales.

Los oligonucleótidos candidatos se filtran además para la conservación de secuencia entre especies para facilitar la transición desde estudios con animales a estudios clínicos con seres humanos. En realizaciones preferentes de la invención, se utilizan oligonucleótidos conservados; esto permite utilizar una sola secuencia de oligonucleótidos tanto en modelos animales como en pruebas clínicas con seres humanos.

En la Figura 1, se muestran los números de registro del GenBank que corresponden a los genes diana humanos seleccionados. En algunos de estos genes, el corte y empalme alternativo produce una familia de transcritos que difieren en el contenido de exones. La presente invención permite el direccionamiento individual de cada forma de transcripción.

En la Figura 2 se muestran las secuencias de oligonucleótidos seleccionadas contra las que se dirige ARNi. Las secuencias desplegadas son secuencias de ADN a las que se dirige ANic. Por lo tanto, la invención haría uso de bicatenarios AN con secuencias complementarias a las secuencias de ADN indicadas.

Las secuencias que se muestran en la Figura 2 no son exhaustivas. De hecho, el ADN diana no tiene por qué estar precedido necesariamente por AA o CA. Asimismo, el ADN diana podría estar constituido por secuencias incluidas en la Figura 2 flanqueadas por cualquier secuencia continua.

Estudios con animales e *in vitro*

Obtención de bicatenarios de ARNpi

Preferentemente, los ARN se sintetizan químicamente utilizando fosoramiditas de ribonucleósido protegidas apropiadamente y un sintetizador ADN/ARN convencional. La sustitución de una o ambas cadenas de un bicatenario ARNpi por 2'-desoxi o 2'-O-metil oligoribonucleótidos eliminó el silenciamiento en extracto de mosca (Elbashir *et al.* 2001). En células de mamífero, sin embargo, parece posible sustituir el ARNpi sentido por un 2'-O-metil oligoribonucleótido (Ge *et al.* 2003).

Es sobre todo conveniente obtener los ARNpi a partir de proveedores de oligo síntesis de ARN comerciales, que venden productos de síntesis de ARN de diferentes calidades y precios. En general, los ARN de 21 nt no son demasiado difíciles de sintetizar y se proporcionan fácilmente en una calidad adecuada para ARNi.

Entre los proveedores de reactivos de síntesis de ARN se incluyen Prologo (Hamburgo, Alemania), Dharmacon Research (Lafayette, CO, Estados Unidos), Glen Research (Sterling, VA, Estados Unidos), ChemGenes (Ashland, MA, Estados Unidos) y Cruachem (Glasgow, Reino Unido), Qiagen (Alemania), Ambion (Estados Unidos) e Invitrogen (Escocia). Las empresas de síntesis de ARN por encargo anteriores tienen derecho a proporcionar ARNpi con una licencia para validación de diana. En particular, los proveedores de ARNpi de los autores de la invención son Ambion, Dharmacon e Invitrogen, empresas que ofrecen un servicio de síntesis química de encargo tradicional para ARNpi y suministran el ARNpi con purificación por HPLC y suministrado en forma seca junto con agua sin ARNasa. Un recurso basado en un sitio web central para metodologías ARNi y ARNpi, junto con los enlaces para productos y servicios relacionados con ARNpi adicionales puede encontrarse en la página web de los proveedores que se han mencionado.

Cuando se trabaja con moléculas de ARN monocatenarias es necesaria una etapa de hibridación. Es crucial que todas las etapas de manipulación se lleven a cabo en condiciones estériles, sin ARNasa. Para hibridar los ARN, primero se ha de hacer el recuento de oligos por absorción de UV a 260 nanómetros (nm). A continuación, se aplica el siguiente protocolo basado en Elbashir *et al.* (2001) para la hibridación:

- Se separan partes alícuotas y se diluyen cada oligo de ARN a una concentración de 50 μ M.
- Se combinan 30 μ l de cada solución de oligo de ARN y 15 μ l de tampón de hibridación 5X. La concentración de tampón final es: 100 mM de acetato de potasio; 30 mM HEPES-KOH, pH 7,4, 2 mM acetato de magnesio. El volumen final es 75 μ l.
- Se incuba la solución durante 1 minuto a 90 °C, se centrifuga el tubo durante 15 segundos, se deja reposar 1 hora a 37 °C, a continuación se utiliza una temperatura ambiente. Se puede almacenar la solución congelada a -20 °C y congelar-descongelar hasta 5 veces. La concentración final de bicatenario ARNpi es normalmente 20 μ M.

Alternativamente, se puede adquirir de los proveedores ARNds ya hibridados.

También se pueden utilizar ácidos nucleicos químicamente modificados. Por ejemplo, en el documento WO03/070744, se ofrece una descripción de los tipos de modificación que se puede utilizar. Se debe prestar una especial atención a las páginas 11 a 21 de dicha publicación. Otras posibles modificaciones son las que se han descrito. Las personas especializadas en la técnica conocerán otros tipos de modificación química que se puede incorporar en las moléculas de ARN.

Sistema *in vitro*

Para comprobar la especificidad de la interferencia de ARNpi, se emplearon diferentes cultivos de células que expresan los genes diana. Las células utilizadas para estos experimentos fueron: células NPE de epitelio ciliar no pigmentado de conejo, células OMDC de epitelio ciliar humanas y células HEK293 de riñón embrionario humano. Se incubaron las células con los correspondientes bicatenarios de ARNpi y se llevó a cabo el análisis de la regulación a la baja de la expresión del gen diana. Para la unión ARNpi silenciado con fenotipos específicos en células de cultivo, es necesario demostrar la reducción de la proteína dirigida o al menos demostrar la reducción del ARNm dirigido.

Los niveles de ARNm del gen diana se pueden cuantificar por PCR en tiempo real (RT-PCR). Asimismo, se pueden determinar los niveles de proteínas de diversas formas conocidas dentro de la técnica, tales como análisis de transferencia de Western con anticuerpos específicos para las diferentes dianas que permiten la monitorización directa de la reducción de la proteína dirigida.

Transfección de bicatenarios ARNpi

A continuación, se mencionan varios ejemplos de técnicas muy conocidas en la técnica: se puede realizar una transfección simple de bicatenarios ARNpi utilizando un lípido catiónico, como reactivo de transfección RNAiFect (Qiagen) y reactivo Lipofectamine 2000 (Invitrogen) y determinar el silenciamiento 24, 28 y 72 horas después de la transfección.

Se puede aplicar un protocolo de transfección típico del siguiente modo: Para un pocillo de una placa de 6 pocillos, se lleva a cabo la transfección utilizando 100 nM de concentración final de ARNpi. Siguiendo el protocolo de RNAiFect, se siembran el día antes de la transfección, $2-4 \times 10^5$ células por pocillo en 3 ml de medio de crecimiento adecuado que contiene DMEM, 10 % de suero, antibióticos y glutamina, y se incuban las células en condiciones de crecimiento normales (37 °C y 5 % CO₂). El día de la transfección, las células han de estar a un 30-50 % de confluencia. Se diluyen 15 μ l de 20 μ M bicatenario ARNpi (que corresponde a 100 nM de concentración final) en 85 μ l de tampón ECR, para dar un volumen final de 100 μ l, y se mezcla con vórtice. Para la formación del complejo, se añaden 19 μ l de reactivo de transfección RNAiFect al ARNpi diluido y se mezcla por pipeteado o formación de vórtice. Después de la incubación de las muestras durante 10-15 minutos a temperatura ambiente para permitir la formación de complejos de transfección, se añaden los complejos gota a gota a las células con 1,9 ml de medio de crecimiento nuevo bajo en antibióticos. Después de agitar en torbellino las placas para asegurar una distribución uniforme de los complejos de transfección, se incuban las células en sus condiciones de crecimiento normales. Al día siguiente, se extraen los complejos y se añade medio de crecimiento nuevo y completo. Para llevar un seguimiento del silenciamiento génico, se recogen las células a las 24, 48 y 72 horas de la transfección. El protocolo del reactivo Lipofectamine 2000 es bastante similar. El día antes de la transfección, se siembran $2-4 \times 10^5$ células por pocillo en 3 ml de un medio de crecimiento apropiado que contiene DMEM, 10% suero, antibióticos y glutamina y se incuban las células en condiciones de crecimiento normal (37 °C y 5 % CO₂). El día de la transfección, las células deben tener un 30-50 % de confluencia. Se diluyen 12,5 μ l de 20 μ M bicatenario ARNpi (que corresponde a 100 nM de concentración final) en 250 μ l de DMEM, para dar un volumen final de 262,5 μ l y se mezcla. Asimismo, se diluyen 6 μ l de Lipofectamine 2000 en 250 μ l de DMEM y se mezcla. Al cabo de 5 minutos de incubación a temperatura ambiente, se combinan el oligómero diluido y la Lipofectamine diluida para permitir la formación de complejo durante 20 minutos de incubación a temperatura ambiente. A continuación, se añaden los complejos gota a gota en las células con 2 ml de medio de cultivo nuevo bajo en antibióticos y se mezcla suavemente balanceando la placa de atrás hacia delante para asegurar una distribución uniforme de los complejos de transfección. Se incuban las células en sus condiciones de crecimiento normales y al día siguiente, se extraen los complejos y se añade medio de crecimiento nuevo y completo. Para llevar un seguimiento del silenciamiento génico, se recogieron las células 24, 48 y 72 horas después de la transfección.

La eficiencia de la transfección puede depender del tipo de célula, pero también del número de paso y la confluencia de las células. El tiempo y la manera en que se forman los complejos ARNpi-liposoma (p.ej. inversión frente a vórtice) también son cruciales. Las eficiencias de transfección bajas son la causa más frecuente de un silenciamiento fallido. Una buena transfección no es una cuestión trivial y requiere un examen cuidadoso con cada nueva célula que se utilice. La eficiencia de transfección puede determinarse por transfección de genes informadores, por ejemplo, un plásmido de expresión de EGFP activado por CMV (p.ej. de Clontech) o un plásmido de expresión de BGal, y evaluarse después por microscopia de contraste de fases y/o fluorescencia al día siguiente.

Ensayo de ARNpi bicatenarios

Dependiendo de la abundancia y el tiempo de vida (o renovación) de la proteína dirigida, un fenotipo silenciado puede ser aparente al cabo de 1 a 3 días o incluso más tarde. En los casos en los que no se observa fenotipo, se puede observar el agotamiento de la proteína por inmunofluorescencia o transferencia de Western.

Después de las transfecciones, se pre-trató el total de las fracciones de ARN extraídas de las células con ADNasa I y se utilizaron para transcripción inversa utilizando un cebador aleatorio. La PCR se amplifica con un par de cebadores específicos que cubren al menos una unión exón-exón para controlar la amplificación de pre-ARNm. La RT/PCR de un ARNm no dirigido también es necesaria como control. La supresión eficaz de ARNm a pesar de la reducción aún no detectable de la proteína diana puede indicar que tal vez exista una gran reserva de proteína estable en la célula. Alternativamente, se puede emplear la amplificación por PCR en tiempo real para examinar de una forma más precisa la disminución o desaparición de ARNm. La PCR de transcriptasa inversa (RT) en tiempo real cuantifica la cantidad inicial de la matriz de manera muy específica, sensible y reproducible. La PCR en tiempo real lleva un seguimiento de la fluorescencia emitida durante la reacción como indicador de la producción de amplicón durante cada ciclo de PCR. Esta señal aumenta en proporción directa con la cantidad de producto de PCR en una reacción. Al registrar la cantidad de emisión fluorescente en cada ciclo, es posible llevar un seguimiento de la reacción de PCR durante la fase exponencial, en la que el primer aumento significativo en la cantidad de producto de PCR está correlacionado con la cantidad inicial de la matriz diana.

Para verificar el patrón de interferencia de los genes que se expresan de forma diferente identificados en los cultivos celulares, se llevó a cabo qRT-PCR de acuerdo con el protocolo del fabricante. Para la RT-PCR cuantitativa (qRT-PCR), se utilizaron aproximadamente 250 ng del ARN total para la transcripción inversa seguido de amplificación por PCR con cebadores específicos para cada gen en la mezcla de reacción que contenía Master SYBR Green I. Las condiciones de PCR básicas comprendieron una etapa inicial de 30 minutos a 91 °C, seguido de 40 ciclos de 5 s a 95 °C, 10 s a 62 °C y 15 s a 72 °C. Se utilizaron las secuencias de cebador específicas correspondientes a cada gen diana. Se empleó la cuantificación de ARNm de la b-actina como control para la normalización de datos. Las comparaciones de la expresión génica relativas funcionan mejor cuando la expresión génica del control endógeno/interno elegido es más abundante y permanece constante, en proporción con el ARN total, entre las muestras. Al utilizar un control endógeno invariante como referencia activa, la cuantificación de una diana de ARNm puede normalizarse para las diferencias en la cantidad de ARN total añadidas a cada reacción.

Formulaciones farmacéuticas

La presente divulgación puede comprender la administración de una o más especies de moléculas ANic simultáneamente. Dichas especies se pueden seleccionar para dirigirse a uno o más genes diana.

Las moléculas ANic de la invención y las formulaciones o composiciones de la misma se administran por vía tópica (p.ej. localmente) en el ojo, tal como se conoce de forma general en la técnica. Por ejemplo, una molécula de ANic puede comprender un vehículo de entrega, incluyendo liposomas, para su administración a un paciente. Pueden estar presentes en formulaciones farmacéuticamente aceptables vehículos y diluyentes y sus sales. Las moléculas de ácido nucleico pueden administrarse a las células a través de diferentes métodos conocidos entre las personas especializadas en la técnica, incluyendo, pero sin limitarse a ellas, encapsulación en liposomas, por iontoforesis, o por incorporación en otros vehículos, como polímeros biodegradables, hidrogeles, ciclodextrinas poli(ácido láctico-co-glicólico) (PLGA) y microesferas de PLGA, nanocápsulas biodegradables y microesferas bioadhesivas o a través de vectores proteináceos. En otra realización, las moléculas de ácido nucleico de la divulgación también se pueden formular o formar complejo con polietilenimina y derivados de la misma, como por ejemplo polietilenimina-polietilenglicol-N-acetilgalactosamina (PEI-PEG-GAL) o derivados de polietilenimina-polietilenglicol-tri-N-acetilgalactosamina (PEI-PEG-triGAL).

Una molécula de ANic de la divulgación puede formar complejo con agentes de interrupción de la membrana y/o un lípido catiónico o una molécula de lípido auxiliar.

Los sistemas de administración que se pueden utilizar con la divulgación incluyen por ejemplo geles acuosos y no acuosos, cremas, emulsiones múltiples, microemulsiones, liposomas, pomadas, soluciones acuosas y no acuosas, lociones, aerosoles, bases de hidrocarburo y polvos, y pueden contener excipientes como solubilizantes, potenciadores de la permeación (p.ej. ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos, alcoholes grasos y aminoácidos) y polímeros hidrófilos (p.ej. policarbofilo y polivinil pirrolidona). En una realización, el vehículo farmacéuticamente

aceptable es liposoma o un potenciador transdérmico.

Una formulación farmacéutica según la divulgación se presenta en una forma adecuada para su administración, p.ej., administración sistémica o local, a una célula o sujeto, incluyendo por ejemplo un ser humano. Las formas adecuadas dependerán en parte del uso o de la ruta de entrada, como por ejemplo oral, transdérmica o inyección. Otros factores son conocidos en la técnica e incluyen consideraciones como la toxicidad y las formas que evitan que la composición o composición ejerza su efecto.

La presente divulgación incluye también composiciones preparadas para su almacenamiento o administración que incluyen una cantidad farmacéuticamente eficaz de los compuestos deseados en un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Los vehículos o diluyentes aceptables para su uso terapéutico son muy conocidos en la técnica farmacéutica. Por ejemplo, se pueden proporcionar conservantes, estabilizantes, colorantes y agentes aromatizantes. Entre ellos se incluyen benzoato sódico, ácido sórbico y ésteres de ácido p-hidroxibenzoico. Además, se pueden utilizar antioxidantes y agentes de suspensión.

La dosis farmacéuticamente eficaz es la requerida para evitar, inhibir la aparición o tratar (aliviar un síntoma en algún grado, preferentemente todos los síntomas) de una patología. La dosis farmacéuticamente eficaz depende del tipo de enfermedad, la composición utilizada, la ruta de administración, el tipo de mamífero que se está tratando, las características físicas del mamífero concreto que se está considerando, la medicación concurrente y otros factores que podrán reconocer las personas especializadas en la técnica médica.

Generalmente, se administra una cantidad comprendida entre 0,1 mg/kg y 100 mg/kg de peso corporal al día de principio activo.

Las formulaciones de la divulgación se pueden administrar en formulaciones de dosis unitaria que contienen excipientes, adyuvantes y/o vehículos farmacéuticamente aceptables no tóxicos convencionales. Las formulaciones pueden presentarse en una forma adecuada para uso oral, como por ejemplo comprimidos, trociscos, grageas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o granulados dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas o jarabes o elixires. Las composiciones destinadas a un uso oral se pueden preparar con arreglo a un método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes o agentes conservantes para proporcionar preparaciones elegantes y agradables al paladar. Los comprimidos contienen el principio activo mezclado con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos 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 granulado y disgregantes, como por ejemplo almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, como por ejemplo almidón, gelatina o acacia; y agentes lubricantes, como por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Las tabletas pueden estar sin revestir o pueden estar revestidas a través de técnicas conocidas. En algunos casos, dichos revestimientos se pueden preparar a través de técnicas conocidas para retrasar la disgregación y la absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar así una acción sostenida a lo largo de un período de tiempo más prolongado. Por ejemplo, se puede emplear un material de retardación como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo.

Las formulaciones para uso oral también pueden presentarse como cápsulas de gelatina dura, en las que el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, como por ejemplo, carbonato cálcico, fosfato cálcico o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda, en las que se mezcla el principio activo con agua o un medio oleoso, como por ejemplo aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas contienen los principios activos mezclados con excipientes adecuados para la fabricación de las suspensiones acuosas. Dichos excipientes son agentes de suspensión, como por ejemplo carboximetil celulosa sódica, metil celulosa, hidroxipropil metil celulosa, alginato sódico, polivinil pirrolidona, goma de tragacanto y goma de acacia; los agentes de humectación o de dispersión pueden ser fosfatidas de origen natural, como por ejemplo lecitina o productos de condensación de un óxido de alqueno con ácidos grasos, como por ejemplo estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoxietanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol como monooleato de polioxietilen sorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, como por ejemplo monooleato de polietilen sorbitano. Las suspensiones acuosas pueden contener también uno o más conservantes, como por ejemplo, p-hidroxibenzoato de etilo o n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes y uno o más agentes edulcorantes, como sacarosa o sacarina.

Se pueden formular suspensiones oleosas suspendiendo los principios activos en aceite vegetal, como por ejemplo aceite de arachis, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral, como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, como por ejemplo cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Se pueden añadir agentes edulcorantes y los agentes aromatizantes para proporcionar

preparaciones orales agradables para el paladar. Dichas composiciones pueden conservarse mediante la adición de un antioxidante, como por ejemplo ácido ascórbico.

5 Los polvos y granulados dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el principio activo mezclado con un agente de dispersión o humectación, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Entre los ejemplos de agentes de dispersión o humectación o los agentes de suspensión adecuados se incluyen los mencionados anteriormente. Asimismo, pueden estar presentes excipientes adicionales como por ejemplo agentes edulcorantes, aromatizantes y colorantes.

10 Las composiciones farmacéuticas pueden presentarse también en forma de emulsiones aceite en agua. La fase oleosa puede consistir en un aceite vegetal o un aceite mineral, o mezclas de ellos. Entre los agentes emulsionantes adecuados se incluyen gomas naturales, como por ejemplo goma de acacia o goma de tragacanto, fosfatidas naturales, como por ejemplo soja, lecitina, y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y hexitol, anhídridos, como por ejemplo monooleato de sorbitano, y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, como por ejemplo, monooleato de polioxietileno. Las emulsiones pueden contener también agentes edulcorantes y aromatizantes.

15 Se pueden formular siropes y elixires con agentes edulcorantes, como por ejemplo glicerol, propilen glicol, sorbitol, glucosa o sacarosa. Dichas formulaciones pueden contener también un desemulsionante, un conservante y agentes aromatizantes y colorantes. Las composiciones farmacéuticas pueden presentarse en forma de una suspensión acuosa u oleaginoso inyectable.

20 Dicha suspensión se puede formular de acuerdo con la técnica conocida utilizando los agentes de dispersión o humectación y los agentes de suspensión adecuados que se han mencionado anteriormente.

25 La preparación estéril inyectable también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parentalmente aceptable no tóxico, como por ejemplo una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear se incluyen agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro sódico. Asimismo, como disolventes o medios de suspensión se emplean convencionalmente aceites estériles no volátiles. Para este fin, se puede emplear cualquier aceite no volátil suave, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Asimismo, ácidos grasos como ácido oleico tienen cabida en la preparación de inyectables.

30 Se pueden administrar también las moléculas de ácido nucleico en forma de supositorios, p.ej., para administración rectal del fármaco. Dichas composiciones se pueden preparar mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que sea sólido a temperaturas ordinarias, pero líquido a la temperatura rectal y que por tanto se funda en el recto para liberar el fármaco. Dichos materiales incluyen mantequilla de cacao y polietilén glicoles.

35 Las moléculas de ácido nucleico se pueden administrar por vía parenteral en un medio estéril. El fármaco, dependiendo del vehículo y la concentración utilizada, se puede suspender o disolver en el vehículo. Ventajosamente, se pueden disolver adyuvantes en el vehículo, como por ejemplo anestésicos, conservantes y agentes de tampón.

40 Debe entenderse que el nivel de dosis específico para cualquier paciente en particular dependerá de diversos factores, entre los que se incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el momento de administración, la ruta de administración, la velocidad de excreción, la combinación de fármacos y la gravedad de la enfermedad en particular que se somete a terapia.

45 Para la administración a animales no humanos, la composición se puede añadir al forraje o el agua que se dé a beber al animal. Puede ser conveniente formular las composiciones de forraje o de agua que se dé a beber al animal de modo que el animal consuma una cantidad terapéuticamente apropiada de la composición en combinación con su dieta. Puede ser también conveniente presentar la composición como un premezclado para añadirlo al forraje o al agua que se dé a beber.

50 Las moléculas de ácido nucleico de la presente invención también se pueden administrar a un paciente en combinación con otros compuestos terapéuticos para aumentar el efecto terapéutico global. El uso de múltiples compuestos para tratar una indicación puede aumentar los efectos beneficiosos al tiempo que se reduce la presencia de efectos secundarios.

55 Alternativamente, pueden expresarse ciertas moléculas de ANic dentro de las células de promotores eucariotas. Se pueden entregar vectores recombinantes capaces de expresar moléculas ANic y persistir en células dianas. Alternativamente, se pueden utilizar vectores que proporcionen una expresión transitoria de moléculas de ácido nucleico. Se puede repetir la administración de dichos vectores tantas veces como sea necesario. Una vez expresada, la molécula de ANic interactúa con el ARNm diana y genera una respuesta ARNi. La entrega de la molécula de ANic que expresa vectores puede ser sistémica, como por ejemplo por administración intravenosa o intramuscular, por administración a las células diana explantadas desde el paciente seguido de la reintroducción en el paciente o a través de otros medios que permitan la introducción en la célula diana deseada.

Estudios con animales

El conejo de Nueva Zelanda es el criterio de referencia en las plataformas experimentales diseñadas para estudiar PIO. Es fácil de manejar y tiene los ojos grandes, de tamaño similar al del órgano humano. Por otra parte, el equipo actual para medir PIO no es adecuado para su uso en animales con los ojos pequeños, como puedan ser ratones o ratas. Por último, los conejos tienen una PIO (en torno a 23 mm Hg) que se puede reducir a un 40 % de su valor utilizando medicación hipotensora comercial local. Por tanto, aunque es posible generar modelos de glaucoma de conejo (por ejemplo, bloqueo quirúrgico de venas episcleróticas u oclusión artificial de la red trabecular), se utilizaron conejos normotensos, ya que, en manos de los autores de la invención, la disminución farmacológica de la PIO se puede medir fácilmente y de forma reproducible.

Protocolo experimental

Se utilizaron conejos blancos de Nueva Zelanda normotensos (machos, 2-3 kg). Se mantuvo a los animales en jaulas individuales con libre acceso a la comida y al agua. Se los sometió a ciclos de luz/oscuridad de 12 horas de forma artificial, para evitar oscilaciones circadianas no controladas de la PIO. La manipulación y el tratamiento de los animales se llevaron a cabo de conformidad con la Directiva del Consejo de las Comunidades Europeas (86/609/EEC) y la declaración de la asociación de Investigación en Visión y Oftalmología sobre el Uso de Animales en la Investigación en Oftalmología y Visión.

Normalmente, los fármacos se administraron por instilación de un pequeño volumen (normalmente 40 µl) en la superficie de la córnea. Se trataron los ojos contralaterales con el vehículo solamente y se pudieron utilizar en cada experimento como controles a no ser que se produjera un fenómeno de simpatía con el otro ojo. Se deben evitar múltiples experimentos en el mismo animal.

Las mediciones de la PIO se realizaron utilizando un tonómetro de contacto (TONOPEN XL, Mentor, Norwell, Massachusetts). El tonómetro TonoPen es muy conveniente por su fiabilidad y su tamaño reducido. Se realizaron las mediciones con este instrumento de forma delicada aplicando el sensor del tonómetro a la superficie de la córnea. Se ha demostrado que este dispositivo es el tonómetro idóneo para medir las presiones intraoculares dentro del intervalo de 3 a 30 mm Hg en conejos (Abrams et al., 1996). Todas las medidas entran dentro de este intervalo: el valor basal medio de la presión intraocular fue $17,0 \pm 0,39$ mm Hg ($n = 100$). Dado que PIO cambia de la noche al día, se realizaron todos los experimentos al mismo tiempo para dar cabida a que PIO fuera más estable y permitir una comparación objetiva con el tratamiento con vehículo. Para evitar sufrimiento a los animales, se anestesió por vía tópica a los conejos (oxibuprocaina/tetracaína, 0,4 % / 1 %, en una solución salina (1/4 v: v). Se aplicó la solución (10 µl) en la córnea antes de realizar cada medición de la presión intraocular. Se aplicó ARNpi o solución salina por vía tópica en la córnea en volúmenes de 40 µl.

El protocolo patrón para la aplicación de ARNpi en conejos fue el siguiente. Se aplicaron en un ojo dosis de ARNpi en solución salina (0,9 % w/v) hasta un volumen final de 40 µl, cada día durante cuatro días consecutivos. Se tomó el ojo contrario como control y se instilaron en él 40 µl de solución salina estéril (0,9 % w/v) en los mismos puntos temporales. Se midió la PIO antes de cada aplicación y al cabo de 2 h, 4 h y 6 h desde el momento de la instilación durante 10 días. Se observaron las respuestas máximas entre el segundo y el tercer día. Para comparar el efecto de ARNpi con otros compuestos hipotensores, se sometieron a ensayo Xalatan (latanoprost 0,005 %) y Trustop (Dorzolamide 2 %) y se midió la PIO en las mismas condiciones.

Resultados

Ejemplo 1 Ensayos *in vitro*

Para determinar la inhibición de diferentes dianas relacionadas con el glaucoma y utilizando tecnología ARNi, la primera etapa consistió en realizar experimentos en cultivos celulares. Para cada diana, se designaron varios ARNpi utilizando un software específico de acuerdo con las reglas antes descritas. Se seleccionaron las que presentaban las mejores características para someterlas a ensayo. Se aplicaron los ARNpi a cultivos de células, tales como NPE, OMDc y HEK293. Se analizó el efecto de ARNpi sobre el gen diana por PCR en tiempo real y PCR semi-cuantitativa de acuerdo con los protocolos normales. Se normalizaron los niveles de transcripción de la diana génica utilizando actina como gen constitutivo. En la tabla 1, a continuación, se muestran los resultados representativos de los experimentos de PCR en tiempo real para algunos de los genes diana descritos anteriormente. Los valores representan la media del porcentaje de interferencia de ARNpi sobre cada expresión génica una vez normalizado con las células de control y sus desviaciones típicas. En comparación con las células de control, el nivel de las diferentes transcripciones tanto en el punto temporal de 24 h como en el de 48 h se redujo significativamente tras el tratamiento con ARNpi. En la Tabla se incluyen algunos de los diferentes ARNpi que se sometieron a ensayo y sus diferentes eficacias en la interferencia del gen diana. Los ARNpi utilizados en la Tabla se corresponden con las dianas ARNpi humanas enumeradas en la figura 2 del siguiente modo.

AC2: ARNpi1: secuencia de conejo homóloga a la SEQ. ID. 73 humana
ARNpi2: secuencia de conejo idéntica a la SEQ. ID. 54 humana

ARNpi3: secuencia de conejo idéntica a la SEQ. ID. 66 humana
 PTGS1 ARNpi1: secuencia de conejo homóloga a la SEQ. ID. 353 humana
 ARNpi2: secuencia de conejo homóloga a la SEQ. ID. 369 humana
 PTGS2 ARNpi1: secuencia de conejo idéntica a la SEQ. ID. 426 humana
 ARNpi2: secuencia de conejo homóloga a la SEQ. ID. 421 humana
 ARNpi3: secuencia de conejo homóloga a la SEQ. ID. 477 humana

Tabla I: El tratamiento con ARNpi reduce los niveles de transcritos de gen diana. Se preparó ARN a partir de células tratadas con diferentes ARNpi durante 24 h y 48 h. Se analizaron las muestras por PCR en tiempo real utilizando cebadores específicos. Los valores muestran la media de los niveles de expresión de diferentes transcritos normalizados para actina en relación con el control celular.

Diana		% de nivel de transcripción génica	
		24 h	48 h
AC2	ARNpi1	76,25 ± 12,60	84,57 ± 14,70
	ARNpi2	37,97 ± 9,78	61,45 ± 9,62
	ARNpi3	35,30 ± 9,73	51,14 ± 16,49
PTGS1	ARNpi1	42,25 ± 13,76	42,68 ± 17,00
	ARNpi2	34,98 ± 14,33	26,30 ± 10,91
PTGS2	ARNpi1	68,68 ± 12,48	70,17 ± 19,21
	ARNpi2	81,00 ± 13,54	66,85 ± 18,67
	ARNpi3	75,45 ± 14,71	61,83 ± 16,96

En la Figura 3 se muestran algunos genes semi-cuantitativos representativos para algunas de las dianas antes descritas. La disminución de la expresión génica para cada gen diana depende de la eficiencia del silenciamiento de ARNpi. Para cada diana, se administró al modelo animal el ARNpi más eficaz obtenido mediante los estudios *in vitro*. Se preparó ARN a partir de células tratadas con diferentes ARNpi. Se analizaron las muestras por PCR semi-cuantitativa utilizando cebadores específicos. En la figura se muestra un gel semi-cuantitativo representativo para la expresión de Receptor 2 beta adrenérgico (A) y otro para la expresión de acetilcolinesterasa (B). M: MW Marcador; C: Células de control; TC: Control de transfección; 1: ARNpi1; 2: ARNpi2; 3: ARNpi3; NC: Control negativo. Los niveles de expresión para cada diana dependen de la eficacia del silenciamiento de ARNpi. Los ARNpi utilizados en la figura se corresponden con las dianas humanas dadas en la Figura 2 del siguiente modo:

Panel A (Receptor 2 beta adrenérgico)

- 1: secuencia de conejo homóloga a la SEQ. ID. 122 humana
- 2: secuencia de conejo idéntica a la SEQ. ID. 125 humana
- 3: secuencia de conejo homóloga a la SEQ. ID. 139 humana

Panel B (Acetilcolinesterasa)

- 1: secuencia de conejo homóloga a la SEQ. ID. 162 humana
- 2: secuencia de conejo homóloga a la SEQ. ID. 177 humana

Ejemplo 2 Ensayos *in vivo*

Antes de la aplicación terapéutica de ARNpi, se validaron los ensayos *in vivo* para determinar la entrega de ARNpi apropiada.

Se aplicaron los ARNpi seleccionados a través de los ensayos *in vitro* en el modelo animal, siguiendo el protocolo antes descrito. Para evitar el efecto de las fluctuaciones de PIO como consecuencia de los ciclos circadianos, se realizaron todas las aplicaciones al mismo tiempo. Para determinar el efecto de ARNpi, se midieron las presiones intraoculares (PIO) como se ha mencionado antes.

Dado que la patología del glaucoma presenta un aumento de la presión intraocular, el objetivo fue obtener una disminución de los niveles tras la aplicación de ARNpi.

La mayoría de los resultados para las diferentes dianas presentó una significativa disminución de los niveles de PIO en comparación con los controles y con los fármacos comerciales (Latanoprost y Dorzolamide) y los animales tratados con vehículo solamente (control negativo) no presentaron ningún cambio significativo con respecto al valor basal de PIO. Los datos quedan resumidos en la Tabla II en la que los valores representan la media del porcentaje

máximo de la reducción del PIO tras el tratamiento con ARNpi una vez normalizado y sus desviaciones típicas. La disminución de la PIO fue estadísticamente significativa para todas las dianas tratadas. Estos resultados indican que las ARNpi y los fármacos comerciales actúan de manera similar, reduciendo los niveles de PIO en torno a un 20 %, si bien lo ARNpi presentan un efecto más sostenido. No se observó ningún efecto secundario en los animales a lo largo de los protocolos experimentales. El ARNpi utilizado en estos experimentos correspondió a las dianas humanas dadas en la Figura 2 del siguiente modo:

AC2: secuencia de conejo homóloga a la SEQ. ID. 73 humana
 AC4: secuencia de conejo idéntica a la SEQ. ID. 5 humana
 AC12: secuencia de conejo idéntica a la SEQ. ID. 522 humana
 ADRB1: secuencia de conejo idéntica a la SEQ. ID. 105 humana
 ADRB2: secuencia de conejo homóloga a la SEQ. ID. 139 humana
 ADRA1A: secuencia de conejo homóloga a la SEQ. ID. 546 humana
 ADRA1B: secuencia de conejo homóloga a la SEQ. ID. 619 humana
 ACHE: secuencia de conejo homóloga a la SEQ. ID. 189 humana
 PTGS1: secuencia de conejo homóloga a la SEQ. ID. 322 humana
 PTGS2: secuencia de conejo idéntica a la SEQ. ID. 426 humana
 SELE: secuencia de conejo homóloga a la SEQ. ID. 262 humana
 ACE1: secuencia de conejo homóloga a la SEQ. ID. 866 humana
 AGTR1: secuencia de conejo homóloga a la SEQ. ID. 705 humana
 AGTR2: secuencia de conejo idéntica a la SEQ. ID. 774 humana
 ATP1A1: secuencia de conejo idéntica a la SEQ. ID. 1399 humana
 ATP1B2: secuencia de conejo idéntica a la SEQ. ID. 1820 humana

Tabla II: Efecto de ARNpi en la reducción de la PIO en conejos de Nueva Zelanda normotensos. Los valores representan la media del porcentaje de reducción PIO sobre el control (ojo contralateral solamente con vehículo) y su desviación típica (SEM).

Diana	Reducción PIO (% del control)
AC2	24,84 ± 3,41
AC4	14,47 ± 5,00
AC12	24,30 ± 1,29
ADRB1	28,04 ± 2,98
ADRB2	21,18 ± 1,88
ADRA1A	9,51 ± 1,04
ADRA1B	17,48 ± 1,30
ACHE	25,25 ± 2,70
PTGS1	14,62 ± 1,93
PTGS2	23,78 ± 2,27
SELE	21,80 ± 1,74
ACE1	17,51 ± 1,28
AGTR1	9,72 ± 1,35
AGTR2	11,22 ± 1,53
ATP1A1	18,13 ± 1,39
ATP1B2	16,32 ± 0,91
Latanoprost	25,46 ± 5,24
Dorzolamide	16,41 ± 2,38

REFERENCIAS

- Abrams LS, Vitale S, Jampel HD. Comparison of three tonometers for measuring intraocular pressure in rabbits. Invest Ophthalmol Vis Sci. Abril 1996; 37(5):940-4.
- Akashi H, Miyagishi M, Taira K. Suppression of gene expression by RNA interference in cultured plant cells. Antisense Nucleic Acid Drug Dev, 2001, 11(6):359-67.
- Banerjee D, Slack F. Control of developmental timing by small temporal RNAs: a paradigm for RNA-mediated regulation of gene expression. Bioessays, 2002, 24(2): 119-29.
- Bhattacharya SK, Annangudi SP, Salomon RG, Kuchtey RW, Peachey NS, Crabb JW. Cochlin deposits in the trabecular meshwork of the glaucomatous DBA/2J mouse. Exp Eye Res. 2005a Mayo; 80(5):741-4.
- Bhattacharya SK, Rockwood EJ, Smith SD, Bonilha VL, Crabb JS, Kuchtey RW, Robertson NG, Peachey NS, Morton CC, Crabb JW. Proteomics reveal Cochlin deposits associated with glaucomatous trabecular meshwork. J

Biol Chem. 2005b Feb 18; 280(7):6080-4. Epub 2004 Dic 3.

Bosher JM, Labouesse M. RNA interference: genetic wand and genetic watchdog. *Nat Cell Biol*, 2000, 2(2):E31-6.

Braasch DA, Corey DR. Novel antisense and peptide nucleic acid strategies for controlling gene expression. *Biochemistry*, 2002, 41(14):4503-10.

Bunce C, Hitchings RA, Van Duijn CM, De Jong PT, Vingerling JR. Associations between the deletion polymorphism of the angiotensin 1-converting enzyme gene and ocular signs of primary open-angle glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2005 Abril; 243(4):294-9. Epub 2004 Oct 13.

Caplen, N.J., Parrish, S., Imani, F., Fire, A. & Morgan, R.A. Specific inhibition of gene expression by small double stranded RNAs in invertebrate and vertebrate systems. *Proc. Natl. Acad. Sci. Estados Unidos*, 2001, 98: 9742-9747.

Costagliola C, Verolino M, De Rosa ML, Iaccarino G, Ciancaglini M, Mastropasqua L. Effect of oral losartan potassium administration on intraocular pressure in normotensive and glaucomatous human subjects. *Exp Eye Res*. 2000 Agosto; 71(2):167-71.

Costagliola C, Di Benedetto R, De Caprio L, Verde R, Mastropasqua L. Effect of oral captopril (SQ 14225) on intraocular pressure in man. *Eur J Ophthalmol*. 1995 Ene-Mar; 5(1):19-25.

Cullinane AB, Leung PS, Ortego J, Coca-Prados M, Harvey BJ. Renin-angiotensin system expression and secretory function in cultured human ciliary body non-pigmented epithelium. *Br J Ophthalmol*. 2002 Jun; 86(6):676-83.

Elbashir SM, Lendeckel W, Tuschl T. RNA interference is mediated by 21- and 22-nucleotide RNAs. *Genes Dev*, 2001, 15(2):188-200.

Fire A, Xu S, Montgomery MK, Kostas SA, Driver SE, Mello CC. Potent and specific genetic interference by double stranded RNA in *Caenorhabditis elegans*. *Nature*, 1998, 391(6669):806-11.

Ge Q, McManus MT, Nguyen T, Shen CH, Sharp PA, Eisen HN, Chen J. RNA interference of influenza virus production by directly targeting mRNA for degradation and indirectly inhibiting all viral RNA transcription. *Proc Natl Acad Sci Estados Unidos*, 2003; 100(5):2718-23.

Gil J, Esteban M. Induction of apoptosis by the dsRNA-dependent protein kinase (PKR): mechanism of action. *Apoptosis*, 2000, 5(2):107-14.

Grosshans H, Slack FJ. Micro-RNAs: small is plentiful. *J Cell Biol*, 2002, 156(1):17-21.

Hara H, Ichikawa M, Oku H, Shimazawa M, Araie M. Bunazosin, a selective alfa1-adrenoceptor antagonist, as an anti-glaucoma drug: effects on ocular circulation and retinal neuronal damage. *Cardiovasc Drug Rev*. 2005 Spring; 23(1):43-56.

Khaw PT, Shah P, Elkington AR. Glaucoma-1: diagnosis. *BMJ*, 2004a, 328:97-9. Khaw PT, Shah P, Elkington AR. Glaucoma-2: treatment. *BMJ*, 2004b, 328:156-8.

Osborne NN, Chidlow G, Wood J, Casson R. Some current ideas on the pathogenesis and the role of neuroprotection in glaucomatous optic neuropathy. *Eur J Ophthalmol*. Abril 2003; 13 Suppl 3:S19-26.

Paddison PJ, Caudy AA, Bernstein E, Hannon GJ, Conklin DS. Short hairpin RNAs (ARNhc) induce secuencia specific silencing in mammalian cells. *Genes Dev*, 2002, 16(8):948-58.

Sakaguchi H, Takai S, Sakaguchi M, Sugiyama T, Ishihara T, Yao Y, Miyazaki M, Ikeda T. Chymase and angiotensin converting enzyme activities in a hamster model of glaucoma filtering surgery. *Curr Eye Res*. Mayo 2002; 24(5):325-31.

Shah GB, Sharma S, Mehta A, Goyal RK. Oculohypotensive effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors in acute and chronic models of glaucoma. *J Cardiovasc Pharmacol*. Agosto 2000; 36(2):169-75.

Tuschl T, Zamore PD, Lehmann R, Bartel DP, Sharp PA. Targeted mRNA degradation by double-stranded RNA in vitro. *Genes Dev*, 1999; 13(24):3191-7.

Wang RF, Podos SM, Mittag TW, Yokoyama T. Effect of CS-088, an angiotensin AT1 receptor antagonist, on intraocular pressure in glaucomatous monkey eyes. *Exp Eye Res*. Mayo 2005; 80(5):629-32. Epub 4 Ene 2005.

Wianny F, Zernicka-Goetz M. Specific interference with gene function by double-stranded RNA in early mouse development. *Nat Cell Biol*, 2000, 2(2):70-5.

Williams BR. Role of the double-stranded RNA-activated protein kinase (PKR) in cell regulation. *Biochem Soc Trans*, 1997, 25(2):509-13.

Wirtz MK, Samples JR. The genetic loci of open-angle glaucoma. *Ophthalmol Clin North Am*. 2003 16:505-14.

REIVINDICACIONES

1. Uso de ARNpi en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una afección ocular **caracterizada por** un aumento de la presión intraocular (PIO), en donde dicho medicamento se formula para la administración tópica sobre la superficie de la córnea y regula a la baja la expresión de un gen diana en el ojo, seleccionado del grupo que consiste en anhidrasas carbónicas II, IV y XII; receptores adrenérgicos: beta1 y 2 y alfa 1A, 1B y 1D; acetilcolinesterasa; ciclooxigenasas 1 y 2; ATPasas: alfa1, alfa2, alfa3, beta1, beta2; molécula de adhesión leucocitaria al endotelio I (ELAM-1); angiotensina II, Enzimas de Conversión de Angiotensina II (ACE I y ACE II), Receptores de Angiotensina II (ATR1 y ATR2) y Renina; Cochlin.
2. El uso de la reivindicación 1, en el que la afección ocular se selecciona del grupo que consiste en glaucoma, infección, inflamación, uveítis y expresión de enfermedades sistémicas.
3. El uso de cualquier reivindicación anterior, en el que la afección ocular es glaucoma.
4. El uso de cualquier reivindicación anterior, en el que la afección ocular es retinopatía diabética.
5. El uso de cualquier reivindicación anterior, en el que el ARNpi es ARNhc.
6. El uso de cualquier reivindicación anterior, en el que el ARNpi comprende un oligonucleótido modificado.
7. El uso de cualquier reivindicación anterior, en el que se utiliza una pluralidad de especies de ARNpi.
8. El uso de la reivindicación 7, en el que dicha pluralidad de especies se dirigen a la misma especie de ARNm.
9. El uso de la reivindicación 7, en el que dicha pluralidad de especies se dirigen a diferentes especies de ARNm.
10. El uso de cualquier reivindicación anterior, en el que el ARNpi se dirige a una secuencia seleccionada de SEQ ID 1 a SEQ ID 1829.
11. El uso de la reivindicación 10, en el que el gen diana es anhidrasa carbónica IV, y el ARNpi se dirige a una secuencia seleccionada de SEQ ID 1 a SEQ ID 46.
12. El uso de la reivindicación 10, en el que el gen diana es anhidrasa carbónica II y el ARNpi se dirige a una secuencia seleccionada de SEQ ID 47 a SEQ ID 98.
13. El uso de la reivindicación 10, en el que el gen diana es receptor 1 beta adrenérgico y el ARNpi se dirige a una secuencia seleccionada de SEQ ID 99 a SEQ ID 109.
14. El uso de la reivindicación 10, en el que el gen diana es receptor 2 beta adrenérgico y el ARNpi se dirige a una secuencia seleccionada de SEQ ID 110 a SEQ ID 160.
15. El uso de la reivindicación 10, en el que el gen diana es acetilcolinesterasa y el ARNpi se dirige a una secuencia seleccionada de SEQ ID 161 a SEQ ID 190.
16. El uso de la reivindicación 10, en el que el gen diana es ELAM-1 (selectina E) y el ARNpi se dirige a una secuencia seleccionada de SEQ ID 191 a SEQ ID 318.
17. El uso de la reivindicación 10, en el que el gen diana es prostaglandina endoperóxido sintasa 1 y el ARNpi se dirige a una secuencia seleccionada de SEQ ID 319 a SEQ ID 374.
18. El uso de la reivindicación 10, en el que el gen diana es prostaglandina endoperóxido sintasa 2 y el ARNpi se dirige a una secuencia seleccionada de SEQ ID 375 a SEQ ID 491.
19. El uso de la reivindicación 10, en el que el gen diana es anhidrasa carbónica XII y el ARNpi se dirige a una secuencia seleccionada de SEQ ID 492 a SEQ ID 538.
20. El uso de la reivindicación 10, en el que el gen diana es receptor 1A alfa adrenérgico y el ARNpi se dirige a una secuencia seleccionada de SEQ ID 539 a SEQ ID 598.
21. El uso de la reivindicación 10, en el que el gen diana es receptor 1B alfa adrenérgico y el ARNpi se dirige a una secuencia seleccionada de SEQ ID 599 a SEQ ID 634.
22. El uso de la reivindicación 10, en el que el gen diana es receptor 1D alfa adrenérgico y el ARNpi se dirige a una secuencia seleccionada de SEQ ID 635 a SEQ ID 646.

23. El uso de la reivindicación 10, en el que el gen diana es gen angiotensina y el ARNpi se dirige a una secuencia seleccionada de SEQ ID 647 a SEQ ID 694.
24. El uso de la reivindicación 10, en el que el gen diana es receptor de angiotensina II tipo 1 y el ARNpi se dirige a una secuencia seleccionada de SEQ ID 695 a SEQ ID 749.
25. El uso de la reivindicación 10, en el que el gen diana es receptor de angiotensina II tipo 2 y el ARNpi se dirige a una secuencia seleccionada de SEQ ID 750 a SEQ ID 807.
26. El uso de la reivindicación 10, en el que el gen diana es enzima de conversión 1 de angiotensina I y el ARNpi se dirige a una secuencia seleccionada de SEQ ID 808 a SEQ ID 939.
27. El uso de la reivindicación 10, en el que el gen diana es enzima de conversión 2 de angiotensina I y el ARNpi se dirige a una secuencia seleccionada de SEQ ID 940 a SEQ ID 1139.
28. El uso de la reivindicación 10, en el que el gen diana es renina y el ARNpi se dirige a una secuencia seleccionada de SEQ ID 1140 a SEQ ID 1196.
29. El uso de la reivindicación 10, en el que el gen diana es cochlin y el ARNpi se dirige a una secuencia seleccionada de SEQ ID 1197 a SEQ ID 1307.
30. El uso de la reivindicación 10, en el que el gen diana es ATPasa alfa 1 y el ARNpi se dirige a una secuencia seleccionada de SEQ ID 1308 a SEQ ID 1500.
31. El uso de la reivindicación 10, en el que el gen diana es ATPasa alfa 2 y el ARNpi se dirige a una secuencia seleccionada de SEQ ID 1501 a SEQ ID 1606.
32. El uso de la reivindicación 10, en el que el gen diana es ATPasa alfa 3 y el ARNpi se dirige a una secuencia seleccionada de SEQ ID 1607 a SEQ ID 1705.
33. El uso de la reivindicación 10, en el que el gen diana es ATPasa beta 1 y el ARNpi se dirige a una secuencia seleccionada de SEQ ID 1706 a SEQ ID 1780.
34. El uso de la reivindicación 10, en el que el gen diana es ATPasa beta 2 y el ARNpi se dirige a una secuencia seleccionada de SEQ ID 1780 a SEQ ID 1829.
35. Una molécula de ARNpi aislada para su uso en el tratamiento de una afección ocular **caracterizada por** un aumento de la presión intraocular (PIO) en el paciente, siendo el ARNpi complementario de una secuencia de nucleótidos seleccionada de SEQ ID 1 a SEQ ID 1829, en donde dicho ARNpi es para la administración tópica sobre la superficie de la córnea.
36. Uso de una molécula de ARNpi aislada que tiene una secuencia que es complementaria de una secuencia de nucleótidos seleccionada de SEQ ID 1 a SEQ ID 1829 en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una afección ocular, en donde dicho medicamento se formula para administración tópica sobre la superficie de la córnea.
37. Una composición farmacéutica que comprende ARNpi que tiene una secuencia que es complementara de una secuencia de nucleótidos seleccionada de SEQ ID 1 a SEQ ID 1829, en donde dicha composición farmacéutica está formulada para administración tópica sobre la superficie de la córnea.

Figura 1

Nombre del gen	Números de registro del transcrito
Anhidrasa carbónica IV (CA4)	NM_000717
Anhidrasa carbónica II (CA2)	NM_000067
Receptor beta-1-adrenérgico (ADRB1)	NM_000684
Receptor beta-2-adrenérgico (ADRB2)	NM_000024
Acetilcolinesterasa (ACHE)	NM_000665, NM_015831
Selectina E (molécula de adhesión a endotelio 1) (SELE)	NM_000450
Prostaglandina-endoperoxido sintasa 1 (prostaglandina G/H sintasa y ciclooxigenasa) (PTGS1)	NM_000962, NM_080591
Prostaglandina-endoperoxido sintasa 2 (prostaglandina G/H sintasa y ciclooxigenasa) (PTGS2)	NM_000963
Anhidrasa carbónica XII (CA12)	NM_001218, NM_206925
receptor 1A alfa adrenérgico (ADRA1A)	NM_033302, NM_033303 NM_033304, NM_000680
Receptor 1B alfa adrenérgico (ADRA1B)	NM_000679
Receptor 1D alfa adrenérgico (ADRA1D)	NM_000678
Gen angiotensina (AGT)	NM_00029
Receptor de angiotensina II tipo 1 (AGTR1)	NM_000685, NM_009585, NM_004835, NM_031850, NM_032049
Receptor de angiotensina II tipo 2 (AGTR2)	NM_00686
Enzima de conversión de Angiotensina 1 (ACE1)	MN_000789, NM_152830, NM_152831
Enzima de conversión de Angiotensina 2 (ACE2)	NM_021804
Renina (REN)	NM_000537
Homologo factor C de coagulación, cochlin (COCH)	NM_004086
ATPasa, polipéptido alfa 1 de transporte de Na+/K+ (ATP1A1)	NM_000701, NM_001001586
ATPasa, polipéptido alfa 2 de transporte de Na+/K+ (ATP1A2)	NM_000702
ATPasa, polipéptido alfa 3 de transporte de Na+/K+ (ATP1A3)	NM_152296
ATPasa, polipéptido beta 1 de transporte de Na+/K+ (ATP1B.A1)	NM_001677, NM_001001787
ATPasa, polipéptido beta 2 de transporte de Na+/K+ (ATP1B2)	NM_001678

Figura 2

CA4		SEQ ID 48	CACAACGGACCTGAGCACT
SEQ ID 1	GCCGAGTCCTCCAACCTACC	SEQ ID 49	CGGACCTGAGCACTGGCAT
SEQ ID 2	CTACCCCTGCTTGGTGCCA	SEQ ID 50	GGACTTCCCCATTGCCAAG
SEQ ID 3	GTGGGGTGGAACTGCCAG	SEQ ID 51	GTATGACCCTTCCCTGAAG
SEQ ID 4	ACTGCCAGAAGGACCGCCA	SEQ ID 52	GCCCCGTCTGTTTCTAT
SEQ ID 5	CATCGTCACCACCAAGGCA	SEQ ID 53	GCAACTTCCCTGAGGATCC
SEQ ID 6	GGCAAAGGTGGACAAAAAA	SEQ ID 54	CTTCCCTGAGGATCCTCAA
SEQ ID 7	AGGTGGACAAAAAACTGGG	SEQ ID 55	CAATGGTCATGCTTTCAAC
SEQ ID 8	GGTGGACAAAAAACTGGGA	SEQ ID 56	TGGTCATGCTTTCAACGTG
SEQ ID 9	AAAACTGGGACGCTTCTTC	SEQ ID 57	CGTGGAGTTTGATGACTCT
SEQ ID 10	AAACTGGGACGCTTCTTCT	SEQ ID 58	AGCAGTGCTCAAGGGAGGA
SEQ ID 11	AACTGGGACGCTTCTTCTT	SEQ ID 59	GCAGTGCTCAAGGGAGGAC
SEQ ID 12	ACTGGGACGCTTCTTCTTC	SEQ ID 60	GGTTCAGAGCATACTGTGG
SEQ ID 13	CTGGGACGCTTCTTCTTCT	SEQ ID 61	AAGAAATATGCTGCAGAAC
SEQ ID 14	GAAGCAAACGTGGACTGTC	SEQ ID 62	AGAAATATGCTGCAGAACT
SEQ ID 15	GCAAACGTGGACTGTCCAA	SEQ ID 63	GAAATATGCTGCAGAACTT
SEQ ID 16	ACGTGGACTGTCCAAAATA	SEQ ID 64	ATATGCTGCAGAACTTCAC
SEQ ID 17	CGTGGACTGTCCAAAATAA	SEQ ID 65	TATGCTGCAGAACTTCACT
SEQ ID 18	AATAACGGGCACTCAGTGA	SEQ ID 66	CTTCACTTGGTTCACTGGA
SEQ ID 19	ATAACGGGCACTCAGTGAT	SEQ ID 67	CACCAAATATGGGGATTTT
SEQ ID 20	TAACGGGCACTCAGTGATG	SEQ ID 68	ATATGGGGATTTTGGGAAA
SEQ ID 21	CGGGCACTCAGTGATGATG	SEQ ID 69	TATGGGGATTTTGGGAAAG
SEQ ID 22	CAAGGCCAGCATTTCTGGA	SEQ ID 70	AGCTGTGCAGCAACCTGAT
SEQ ID 23	GGCCAGCATTTCTGGAGGA	SEQ ID 71	GCTGTGCAGCAACCTGATG
SEQ ID 24	ACAGTTGCACCTGCACTGG	SEQ ID 72	CCTGATGGACTGGCCGTTT
SEQ ID 25	CAGTTGCACCTGCACTGGT	SEQ ID 73	GGTTGGCAGCGCTAAACCG
SEQ ID 26	AGAGAAGGGGACATCGAGG	SEQ ID 74	ACCGGGCCTTCAGAAAGTT
SEQ ID 27	GAGAAGGGGACATCGAGGA	SEQ ID 75	CCGGGCCTTCAGAAAGTTG
SEQ ID 28	GGGGACATCGAGGAATGTG	SEQ ID 76	AGTTGTTGATGTGCTGGAT
SEQ ID 29	TGTGAAAGAGGCCAGGAC	SEQ ID 77	GTTGTTGATGTGCTGGATT
SEQ ID 30	AGAGGCCAGGACCCTGAA	SEQ ID 78	AACAAAGGGCAAGAGTGCT
SEQ ID 31	GACGAAATTGCGGTGCTGG	SEQ ID 79	ACAAAGGGCAAGAGTGCTG
SEQ ID 32	ATTGCGGTGCTGGCCTTTC	SEQ ID 80	CAAAGGGCAAGAGTGCTGA
SEQ ID 33	TTGCGGTGCTGGCCTTCT	SEQ ID 81	AGGGCAAGAGTGCTGACTT
SEQ ID 34	CCCAGGTGAACGAGGGCTT	SEQ ID 82	GGGCAAGAGTGCTGACTTC
SEQ ID 35	TATCCCCAAACCTGAGATG	SEQ ID 83	GAGTGCTGACTTCACTAAC
SEQ ID 36	ACCTGAGATGAGCACTACG	SEQ ID 84	GAGTGCTGACTTCACAAAC
SEQ ID 37	CCTGAGATGAGCACTACGA	SEQ ID 85	ACTTTGCAGCTCGTGGCCT
SEQ ID 38	GGAGGAGAACTGAGGCAC	SEQ ID 86	CTTCGATCCTCGTGGCCTC
SEQ ID 39	ACTGAGGCACTACTTCCGC	SEQ ID 87	TCCCTGGATTACTGGACCT
SEQ ID 40	CTGAGGCACTACTTCCGCT	SEQ ID 88	TGTGTGACCTGGATTGTGC
SEQ ID 41	GGTCGTCTGGACTGTGTTT	SEQ ID 89	GGAACCCATCAGCGTCAGC
SEQ ID 42	CAGATCCTGGCATTCTCTC	SEQ ID 90	ACTTAACTTCAATGGGGAG
SEQ ID 43	GCTGTACTACGACAAGGAA	SEQ ID 91	CTTAACTTCAATGGGGAGG
SEQ ID 44	GGAACAGACAGTGAGCATG	SEQ ID 92	CTTCAATGGGGAGGGTGAA
SEQ ID 45	CAGACAGTGAGCATGAAGG	SEQ ID 93	TGGGGAGGGTGAACCCGAA
SEQ ID 46	GGACAATGTCAGGCCCTTG	SEQ ID 94	CCCGAAGAACTGATGGTGG
CA2		SEQ ID 95	GAACTGATGGTGGACAACCT
SEQ ID 47	ACACAACGGACCTGAGCAC	SEQ ID 96	CTGATGGTGGACAACCTGGC
		SEQ ID 97	GAACAGGCAAATCAAAGCT

SEQ ID 98	CAGGCAAATCAAAGCTTCC
-----------	---------------------

ADRB1

SEQ ID 99	TGTGCTGGTGATCGTGGCC
SEQ ID 100	CCTCTTCATCATGTCCCTG
SEQ ID 101	GTGCTGCGACTTCGTACC
SEQ ID 102	GCAGGTGAAGAAGATCGAC
SEQ ID 103	GAAGATCGACAGCTGCGAG
SEQ ID 104	GACGCTGGGCATCATCATG
SEQ ID 105	CGACCCCAAGTGCTGCGAC
SEQ ID 106	CGTGGTGAAGGCCCTTCCAC
SEQ ID 107	CTCGGCCCTTCAACCCCATC
SEQ ID 108	CCCCATCATCTACTGCCGC
SEQ ID 109	GAAGATCGACAGCTGTGAG

ADRB2

SEQ ID 110	TAGAAGCCATGCGCCGGAC
SEQ ID 111	TGTGCTGGTCATCACAGCC
SEQ ID 112	GTTGAGCGTCTGCAGACG
SEQ ID 113	CTACTTCATCACTTCACTG
SEQ ID 114	AATGTGGACTTTTGGCAAC
SEQ ID 115	ATGTGGACTTTTGGCAACT
SEQ ID 116	TGTGGACTTTTGGCAACTT
SEQ ID 117	CTTCTGGTGCGAGTTTGG
SEQ ID 118	GTACCAGAGCCTGCTGACC
SEQ ID 119	GAATAAGGCCCGGGTGATC
SEQ ID 120	TAAGGCCCGGGTGATCATT
SEQ ID 121	GGCCCGGGTGATCATTCTG
SEQ ID 122	GCCATCAACTGCTATGCCA
SEQ ID 123	CTGCTATGCCAATGAGACC
SEQ ID 124	TGAGACCTGCTGTGACTTC
SEQ ID 125	CCAAGCCTATGCCATTGCC
SEQ ID 126	GCCTATGCCATTGCCTCTT
SEQ ID 127	AAGGCAGCTCCAGAAGATT
SEQ ID 128	AGGCAGCTCCAGAAGATTG
SEQ ID 129	GGCAGCTCCAGAAGATTGA
SEQ ID 130	GATTGACAAATCTGAGGGC
SEQ ID 131	ATCTGAGGGCCGCTTCCAT
SEQ ID 132	TCTGAGGGCCGCTTCCATG
SEQ ID 133	CCTTAGCCAGGTGGAGCAG
SEQ ID 134	GTTCTGCTTGAAGGAGCAC
SEQ ID 135	GGAGCACAAAGCCCTCAAG
SEQ ID 136	AGCCCTCAAGACGTTAGGC
SEQ ID 137	GCCCTCAAGACGTTAGGCA
SEQ ID 138	GACGTTAGGCATCATCATG
SEQ ID 139	CATTGTGCATGTGATCCAG
SEQ ID 140	CCTCATCCGTAAGGAAGTT
SEQ ID 141	GGAAGTTTACATCCTCCTA
SEQ ID 142	ATTGGATAGGCTATGTCAA
SEQ ID 143	TTGGATAGGCTATGTCAAT
SEQ ID 144	TTCTGGTTTCAATCCCCTT
SEQ ID 145	TCCCCTTATCTACTGCCGG
SEQ ID 146	GGCCTATGGGAATGGCTAC

SEQ ID 147	TGGCTACTCCAGCAACGGC
SEQ ID 148	CACAGGGGAGCAGAGTGGA
SEQ ID 149	GAAAATAAACTGCTGTGTG
SEQ ID 150	AATAAACTGCTGTGTGAAG
SEQ ID 151	ATAAACTGCTGTGTGAAGA
SEQ ID 152	TAAACTGCTGTGTGAAGAC
SEQ ID 153	ACTGCTGTGTGAAGACCTC
SEQ ID 154	CTGCTGTGTGAAGACCTCC
SEQ ID 155	GACTTTGTGGCCATCAAG
SEQ ID 156	GGTACTGTGCCTAGCGATA
SEQ ID 157	CATTGATTACAAGGGAGG
SEQ ID 158	GGGAGGAATTGTAGTACAA
SEQ ID 159	GCCATCAACTGCTACGCCA
SEQ ID 160	CATCGTGCACGTGATCCAG

ACHE

SEQ ID 161	CCTTCCAGAGTGTCTGCTA
SEQ ID 162	TATGTGGACACCCTATACC
SEQ ID 163	CGTGTGGACACCATACCCC
SEQ ID 164	CTACCGGGTGGGAGCCTTT
SEQ ID 165	TGTGGGTCTCCTGGATCAG
SEQ ID 166	TGACACAGAGCTGGTAGCC
SEQ ID 167	CCACGAATGGCACGTGCTG
SEQ ID 168	TGGCACGTGCTGCCTCAAG
SEQ ID 169	GAAAGCGTCTTCCGGTTCT
SEQ ID 170	AGCGTCTTCCGGTTCTCCT
SEQ ID 171	GCCTCTTCCGGTTCTCCTT
SEQ ID 172	GGATGAGGGCTCGTATTTT
SEQ ID 173	AGACAACGAGTCTCTCATC
SEQ ID 174	GACAACGAGTCTCTCATCA
SEQ ID 175	CGAGTCTCTCATCAGCCGG
SEQ ID 176	CACCGTGCTTCCACGCTCT
SEQ ID 177	ACTACACGGCAGAGGAGAA
SEQ ID 178	CTACACGGCAGAGGAGAAA
SEQ ID 179	AATCTTCGCCCAGCGACTG
SEQ ID 180	ATCTTCGCCCAGCGACTGA
SEQ ID 181	TCTTCGCCCAGCGACTGAT
SEQ ID 182	CTTTGCCCGCACAGGGGAT
SEQ ID 183	CCGCTTCTCCCAAATTG
SEQ ID 184	ATTGCTCAGCGCCACCGAC
SEQ ID 185	TTGCTCAGCGCCACCGACA
SEQ ID 186	GAACCAAGTTCGACCACTAC
SEQ ID 187	CCAGTTCGACCACTACAGC
SEQ ID 188	GCAGGATCGCTGCTCAGAC
SEQ ID 189	CCGTGAGCTGAGCGAGGAC
SEQ ID 190	GAGAGGATCTTTGCCAGA

SELE

SEQ ID 191	AGAGAGTGGAGCCTGGTCT
SEQ ID 192	GAGAGTGGAGCCTGGTCTT
SEQ ID 193	CACCTCCACGGAAGCTATG
SEQ ID 194	GCTATGACTTATGATGAGG
SEQ ID 195	AGGTACACACACCTGGTTG

SEQ ID 196	GGTACACACACCTGGTTGC	SEQ ID 249	TGTTTCCAAAACCCTGGAA
SEQ ID 197	CAAAGAAGAGATTGAGTAC	SEQ ID 250	AACCCTGGAAGCTTCCCAT
SEQ ID 198	AGAAGAGATTGAGTACCTA	SEQ ID 251	ACCCTGGAAGCTTCCCATG
SEQ ID 199	GAAGAGATTGAGTACCTAA	SEQ ID 252	CCCTGGAAGCTTCCCATGG
SEQ ID 200	GAGATTGAGTACCTAAACT	SEQ ID 253	GCTTCCCATGGAACACAAC
SEQ ID 201	ACTCCATATTGAGCTATTTC	SEQ ID 254	CACAACCTGTACATTTGAC
SEQ ID 202	CTCCATATTGAGCTATTCA	SEQ ID 255	CCTGTACATTTGACTGTGA
SEQ ID 203	AAGTCAACAATGTGTGGGT	SEQ ID 256	GAAGGATTTGAACTAATGG
SEQ ID 204	AGTCAACAATGTGTGGGTC	SEQ ID 257	GGATTTGAACTAATGGGAG
SEQ ID 205	GTCAACAATGTGTGGGTCT	SEQ ID 258	CTAATGGGAGCCCAGAGCC
SEQ ID 206	CAATGTGTGGGTCTGGGTA	SEQ ID 259	TGGGAGCCCAGAGCCTTCA
SEQ ID 207	TGTGTGGGTCTGGGTAGGA	SEQ ID 260	TTGGGACAACGAGAAGCCA
SEQ ID 208	CCCAGAAACCTCTGACAGA	SEQ ID 261	CGAGAAGCCAACGTGTAAA
SEQ ID 209	ACCTCTGACAGAAGAAGCC	SEQ ID 262	GCCAACGTGTAAAGCTGTG
SEQ ID 210	CCTCTGACAGAAGAAGCCA	SEQ ID 263	CGTGTAAGCTGTGACATG
SEQ ID 211	GAAGCCAAGAACTGGGCTC	SEQ ID 264	AGCTGTGACATGCAGGGCC
SEQ ID 212	GCCAAGAACTGGGCTCCAG	SEQ ID 265	TGGCTCTGTGAGGTGCAGC
SEQ ID 213	GAACTGGGCTCCAGGTGAA	SEQ ID 266	ATCATCCTGCAACTTCACC
SEQ ID 214	CCCAACAATAGGCAAAAAG	SEQ ID 267	TCATCCTGCAACTTCACCT
SEQ ID 215	CAATAGGCAAAAAGATGAG	SEQ ID 268	CTTCACCTGTGAGGAAGGC
SEQ ID 216	TAGGCAAAAAGATGAGGAC	SEQ ID 269	GGCTTCATGTTGCAGGGAC
SEQ ID 217	AAAGATGAGGACTGCGTGG	SEQ ID 270	TGCACCACTCAAGGGCAGT
SEQ ID 218	AAGATGAGGACTGCGTGGA	SEQ ID 271	GGGCAGTGGACACAGCAAA
SEQ ID 219	AGATGAGGACTGCGTGGAG	SEQ ID 272	ATCCCAGTTTGTGAAGCTT
SEQ ID 220	GATGAGGACTGCGTGGAGA	SEQ ID 273	TCCCAGTTTGTGAAGCTTT
SEQ ID 221	GAGAGAAAAAGATGTGGGC	SEQ ID 274	GCTTTCCAGTGCACAGCCT
SEQ ID 222	AAAGATGTGGGCATGTGGA	SEQ ID 275	TTGTCTTCTAGTGCTTCT
SEQ ID 223	AAGATGTGGGCATGTGGAA	SEQ ID 276	GGGATCCAAAAGGCTCCAA
SEQ ID 224	AGATGTGGGCATGTGGAAT	SEQ ID 277	AAGGCTCCAATGTGGCCCC
SEQ ID 225	GATGTGGGCATGTGGAATG	SEQ ID 278	AGGCTCCAATGTGGCCCCA
SEQ ID 226	TGATGAGAGGTGCAGCAAG	SEQ ID 279	CGAGAAGCCCACATGTGAA
SEQ ID 227	GAAGAAGCTTGCCCTATGC	SEQ ID 280	GCCCACATGTGAAGCTGTG
SEQ ID 228	GAAGCTTGCCCTATGCTAC	SEQ ID 281	GCTGTGAGATGCGATGCTG
SEQ ID 229	GCTTGCCCTATGCTACACA	SEQ ID 282	GGGTTTGGTGAGGTGTGCT
SEQ ID 230	TACATCCTGCAGTGGCCAC	SEQ ID 283	TTCACCTACAAGTCCTCTT
SEQ ID 231	TGTGTAGAGACCATCAATA	SEQ ID 284	GTCCTCTTGTGCCTTCAGC
SEQ ID 232	TTACACTTGCAAGTGTGAC	SEQ ID 285	CTCAACTTGAGTGCACATC
SEQ ID 233	GTGTGACCCTGGCTTCAGT	SEQ ID 286	CTTGAGTGCACATCTCAGG
SEQ ID 234	GTGTGAGCAAATTGTGAAC	SEQ ID 287	TGGACAGAAGAGGTTCTCTT
SEQ ID 235	ATTGTGAACTGTACAGCCC	SEQ ID 288	GAGGTTCTTCTCTGCCAAG
SEQ ID 236	TTGTGAACTGTACAGCCCT	SEQ ID 289	GTGGTAAAATGTTCAAGCC
SEQ ID 237	CTGTACAGCCCTGGAATCC	SEQ ID 290	AATGTTCAAGCCTGGCAGT
SEQ ID 238	TCCCCTGAGCATGGAAGCC	SEQ ID 291	ATGTTCAAGCCTGGCAGTT
SEQ ID 239	GCCTGGTTTGCAGTCACCC	SEQ ID 292	TGTTCAAGCCTGGCAGTTC
SEQ ID 240	ACTTCAGCTACAATTCTTC	SEQ ID 293	GCCTGGCAGTTCCGGGAAA
SEQ ID 241	CTTCAGCTACAATTCTTCC	SEQ ID 294	AGATCAACATGAGCTGCAG
SEQ ID 242	TTCTTCTGCTCTATCAGC	SEQ ID 295	GATCAACATGAGCTGCAGT
SEQ ID 243	GCAGCATGGAGACCATGCA	SEQ ID 296	CATGAGCTGCAGTGGGGAG
SEQ ID 244	TGGAGTGCTCCTATTCCAG	SEQ ID 297	GTTTCGCTGTCTGAAGGA
SEQ ID 245	TGTGGTTGAGTGTGATGCT	SEQ ID 298	GGATGGACGCTCAATGGCT
SEQ ID 246	ATCCAGCCAATGGGTTTCGT	SEQ ID 299	TGGCTCTGCAGCTCGGACA
SEQ ID 247	TCCAGCCAATGGGTTTCGTG	SEQ ID 300	GCTCCCACTGAGTCCAACA
SEQ ID 248	TGGGTTCTGTGGAATGTTTC	SEQ ID 301	CATTCCCTTGGTAGCTGGA

SEQ ID 302	ATGCTTACGGAAAGCAAAG
SEQ ID 303	TGCTTACGGAAAGCAAAGA
SEQ ID 304	GCAAAGAAATTTGTCCTG
SEQ ID 305	AGAAATTTGTCCTGCCAG
SEQ ID 306	GAAATTTGTCCTGCCAGC
SEQ ID 307	ATTTGTCCTGCCAGCAGC
SEQ ID 308	TTTGTTCCTGCCAGCAGCT
SEQ ID 309	AGCCTTGAATCAGACGGAA
SEQ ID 310	GCCTTGAATCAGACGGAA
SEQ ID 311	TCAGACGGAAGCTACCAAA
SEQ ID 312	GCTACCAAAAGCCTTCTTA
SEQ ID 313	AAGCCTTCTTACATCCTTT
SEQ ID 314	AGCCTTCTTACATCCTTTA
SEQ ID 315	GCCTTCTTACATCCTTTAA
SEQ ID 316	AGCCTTGAATCAGATGGAA
SEQ ID 317	GCCTTGAATCAGATGGAA
SEQ ID 318	TCAGATGGAAGCTACCAAA

PTGS1

SEQ ID 319	TCCCTGTTGTTACTATCCA
SEQ ID 320	TGCCACCTTCATCCGAGAG
SEQ ID 321	CTCAGCACATGACTACATC
SEQ ID 322	CGTGAGCTATTACACTCGT
SEQ ID 323	AGATTGCCCCACACCCATG
SEQ ID 324	GATTGCCCCACACCCATGG
SEQ ID 325	CCAAAGGGAAGAGCAGTT
SEQ ID 326	AGGGAAGAAGCAGTTGCCA
SEQ ID 327	GGGAAGAAGCAGTTGCCAG
SEQ ID 328	GAAGCAGTTGCCAGATGCC
SEQ ID 329	GCAGTTGCCAGATGCCAG
SEQ ID 330	GTTCATACCTGACCCCCAA
SEQ ID 331	GGCACCAACCTCATGTTTG
SEQ ID 332	CCTCATGTTTGCCTTCTTT
SEQ ID 333	CACCTCACCCACCAGTTCT
SEQ ID 334	AACCTCTGGCAAGATGGGT
SEQ ID 335	ACTTCTGGCAAGATGGGTC
SEQ ID 336	CTTCTGGCAAGATGGGTCC
SEQ ID 337	GATGGGTCTGGCTTCACC
SEQ ID 338	TCTGGAGCGTCAGTATCAA
SEQ ID 339	CTGCGGCTCTTTAAGGATG
SEQ ID 340	GGATGGGAAACTCAAGTAC
SEQ ID 341	ACTCAAGTACCAGGTGCTG
SEQ ID 342	CTCAAGTACCAGGTGCTGG
SEQ ID 343	GTACCAGGTGCTGGATGGA
SEQ ID 344	ATGTACCCGCCCTCGGTAG
SEQ ID 345	TGTACCCGCCCTCGGTAGA
SEQ ID 346	GAGGCGCCTGTGTTGATGC
SEQ ID 347	CCGTGTGTGTGACCTGCTG
SEQ ID 348	GATTGTCATCGAGGAGTAC
SEQ ID 349	ATTTGACCCAGAGCTGCTG
SEQ ID 350	TTTGACCCAGAGCTGCTGT
SEQ ID 351	TACCGCAACCGCATTGCCA
SEQ ID 352	CCGCATTGCCATGGAGTTC

SEQ ID 353	CCATCTCTACCACTGGCAC
SEQ ID 354	CACCTCCATGTTGGTGGAC
SEQ ID 355	CATGGACCACCACATCCTG
SEQ ID 356	TGAGTACCGCAAGAGGTTT
SEQ ID 357	GAGGTTTGGCATGAAACCC
SEQ ID 358	ACCCTACACCTCCTTCCAG
SEQ ID 359	CCCTACACCTCCTTCCAGG
SEQ ID 360	GGAGATGGCAGCAGAGTTG
SEQ ID 361	TTGTATGGAGACATTGATG
SEQ ID 362	AAGTGCCATCCAACTCTA
SEQ ID 363	AGTGCCATCCAACTCTAT
SEQ ID 364	GTGCCATCCAACTCTATC
SEQ ID 365	ACTCTATCTTTGGGGAGAG
SEQ ID 366	CTCTATCTTTGGGGAGAGT
SEQ ID 367	GGGTCTCCTAGGGAATCCC
SEQ ID 368	TCCCATCTGTTCTCCGGAG
SEQ ID 369	CATTGTCAAGACGGCCACA
SEQ ID 370	GACGGCCACACTGAAGAAG
SEQ ID 371	GAAGCTGGTCTGCCTCAAC
SEQ ID 372	GCTGGTCTGCCTCAACACC
SEQ ID 373	CACCAAGACCTGTCCCTAC
SEQ ID 374	GACCTGTCCCTACGTTTCC

PTGS2

SEQ ID 375	ATCCTTGCTGTTCCACCC
SEQ ID 376	TCCTTGCTGTTCCACCCA
SEQ ID 377	AACCGAGGTGTATGTATGA
SEQ ID 378	ACCGAGGTGTATGTATGAG
SEQ ID 379	CCGAGGTGTATGTATGAGT
SEQ ID 380	GTGCGATTGTACCCGGACA
SEQ ID 381	AACTGCTCAACACCGGAAT
SEQ ID 382	ACTGCTCAACACCGGAATT
SEQ ID 383	CTGCTCAACACCGGAATTT
SEQ ID 384	CACCGGAATTTTGTACAAG
SEQ ID 385	TTATTTCTGAAACCCACTC
SEQ ID 386	ACCACTCCAAACACAGTG
SEQ ID 387	CCCACTCCAAACACAGTGC
SEQ ID 388	ACACAGTGCACATACACT
SEQ ID 389	CACAGTGCACATACACTT
SEQ ID 390	GGGATTTTGAACGTTGTG
SEQ ID 391	CGTTGTGAATAACATTCCC
SEQ ID 392	TAACATTCCCTTCCTTCGA
SEQ ID 393	CATTCCCTTCCTTCGAAAT
SEQ ID 394	CTTACAATGCTGACTATGG
SEQ ID 395	TGCTGACTATGGCTACAAA
SEQ ID 396	AAGCTGGGAAGCCTTCTCT
SEQ ID 397	AGCTGGGAAGCCTTCTCTA
SEQ ID 398	GCTGGGAAGCCTTCTCTAA
SEQ ID 399	GCCTTCTCTAACCTCTCCT
SEQ ID 400	CCTCTCCTATTATACTAGA
SEQ ID 401	AGGTAAAAAGCAGCTTCCT
SEQ ID 402	GGTAAAAAGCAGCTTCCTG
SEQ ID 403	AAAGCAGCTTCCTGATTCA

SEQ ID 404	AAGCAGCTTCCTGATTCAA
SEQ ID 405	AGCAGCTTCCTGATTCAA
SEQ ID 406	GCAGCTTCCTGATTCAA
SEQ ID 407	GAAGAAAGTTTCATCCCTGA
SEQ ID 408	GAAAGTTTCATCCCTGATCC
SEQ ID 409	AGTTTCATCCCTGATCCCCA
SEQ ID 410	GTTTCATCCCTGATCCCCAG
SEQ ID 411	GACAGATCATAAGCGAGGG
SEQ ID 412	ACTCTGGCTAGACAGCGTA
SEQ ID 413	CTCTGGCTAGACAGCGTAA
SEQ ID 414	ACTGCGCCTTTTCAAGGAT
SEQ ID 415	CTGCGCCTTTTCAAGGATG
SEQ ID 416	TTGATGGAGAGATGTATCC
SEQ ID 417	AGATACTCAGGCAGAGATG
SEQ ID 418	GATACTCAGGCAGAGATGA
SEQ ID 419	GTCCCTGAGCATCTACGGT
SEQ ID 420	TCTGGCTGCGGGAACACAA
SEQ ID 421	CACAACAGAGTATGCGATG
SEQ ID 422	CAGAGTATGCGATGTGCTT
SEQ ID 423	ACAGGAGCATCCTGAATGG
SEQ ID 424	CAGGAGCATCCTGAATGGG
SEQ ID 425	TGGGGTGATGAGCAGTTGT
SEQ ID 426	GCAGGCTAATACTGATAGG
SEQ ID 427	TACTGATAGGAGAGACTAT
SEQ ID 428	GATTATGTGCAACACTTGA
SEQ ID 429	CACTTGAGTGGCTATCACT
SEQ ID 430	ACTGAAATTTGACCCAGAA
SEQ ID 431	CTGAAATTTGACCCAGAAC
SEQ ID 432	ATTTGACCCAGAACTACTT
SEQ ID 433	TTTGACCCAGAACTACTTT
SEQ ID 434	CAAACAATTCCAGTACCAA
SEQ ID 435	CAATTCCAGTACCAAAATC
SEQ ID 436	TTCCAGTACCAAAATCGTA
SEQ ID 437	AATCGTATTGCTGCTGAAT
SEQ ID 438	ATCGTATTGCTGCTGAATT
SEQ ID 439	TCGTATTGCTGCTGAATTT
SEQ ID 440	TTTAACACCCTCTATCACT
SEQ ID 441	CACCCTCTATCACTGGCAT
SEQ ID 442	CAACTCTATATTGCTGGAA
SEQ ID 443	CTCTATATTGCTGGAACAT
SEQ ID 444	CATGGAATTACCCAGTTTG
SEQ ID 445	TTACCCAGTTTGTGAATC
SEQ ID 446	TCATTACCCAGGCAAATTG
SEQ ID 447	ATTGCTGGCAGGGTTGCTG
SEQ ID 448	TTGCTGGCAGGGTTGCTGG
SEQ ID 449	TGTTCCACCCGAGTACAG
SEQ ID 450	AGTATCACAGGCTTCCATT
SEQ ID 451	GTATCACAGGCTTCCATTG
SEQ ID 452	TGAGTACCGCAAACGCTTT
SEQ ID 453	ACGCTTTATGCTGAAGCCC
SEQ ID 454	CGCTTTATGCTGAAGCCCT
SEQ ID 455	GCCCTATGAATCATTTGAA
SEQ ID 456	GAACCTACAGGAGAAAAGG

SEQ ID 457	CTTACAGGAGAAAAGGAAA
SEQ ID 458	AAGGAAATGTCTGCAGAGT
SEQ ID 459	AGGAAATGTCTGCAGAGTT
SEQ ID 460	GGAAATGTCTGCAGAGTTG
SEQ ID 461	ATGTCTGCAGAGTTGGAAG
SEQ ID 462	TGTCTGCAGAGTTGGAAGC
SEQ ID 463	GCACTCTATGGTGACATCG
SEQ ID 464	AAGCCTCGGCCAGATGCCA
SEQ ID 465	AGCCTCGGCCAGATGCCAT
SEQ ID 466	ACCATGGTAGAAGTTGGAG
SEQ ID 467	CCATGGTAGAAGTTGGAGC
SEQ ID 468	GTTGGAGCACCATTCTCCT
SEQ ID 469	AGGACTTATGGGTAATGTT
SEQ ID 470	GGACTTATGGGTAATGTTA
SEQ ID 471	TGTTATATGTTCTCCTGCC
SEQ ID 472	GCCAAGCACTTTTGGTGGA
SEQ ID 473	GCACTTTTGGTGGAAGAAGT
SEQ ID 474	GTGGGTTTTCAAATCATCA
SEQ ID 475	ATCATCAACACTGCCTCAA
SEQ ID 476	TCATCAACACTGCCTCAAT
SEQ ID 477	CACTGCCTCAATTCAGTCT
SEQ ID 478	TTCAGTCTCTCATCTGCAA
SEQ ID 479	TAACGTGAAGGGCTGTCCC
SEQ ID 480	CGTGAAGGGCTGTCCCTTT
SEQ ID 481	GGGCTGTCCCTTTACTTCA
SEQ ID 482	AACAGTCACCATCAATGCA
SEQ ID 483	ACAGTCACCATCAATGCAA
SEQ ID 484	CAGTCACCATCAATGCAAG
SEQ ID 485	TGCAAGTCTTCCCCTCC
SEQ ID 486	GTTCTTCCCCTCCGACT
SEQ ID 487	TCCCACAGTACTACTAAAA
SEQ ID 488	AAGAACGTTCCGACTGAACT
SEQ ID 489	AGAACGTTCCGACTGAACTG
SEQ ID 490	GAACGTTCCGACTGAACTGT
SEQ ID 491	CACAACAGAGTATGCGACG

CA12

SEQ ID 492	AGGAACAGCCTTCCAGCCC
SEQ ID 493	CGGTTCCAAGTGGACTTAT
SEQ ID 494	GTGGACTTATTTGGTCCT
SEQ ID 495	TAGCTGGTCCAAGAAGTAC
SEQ ID 496	GAAGTACCCGTCTGTGGG
SEQ ID 497	GGCTACAATCTGTCTGCCA
SEQ ID 498	TCTGTCTGCCAACAAGCAG
SEQ ID 499	CAAGCAGTTTCTCCTGACC
SEQ ID 500	GCAGTTTCTCCTGACCAAC
SEQ ID 501	CAATGGCCATTCACTGAAG
SEQ ID 502	TGGCCATTCACTGAAGCTG
SEQ ID 503	CTCAGACCTTTATCCTGAC
SEQ ID 504	CAAGTCAGAAGGCCCTCGCT
SEQ ID 505	GTCAGAAGGCCCTCGCTGTC
SEQ ID 506	TCCGTCTATGACAAGATC
SEQ ID 507	GATCTTCAGTCACCTTCAA

SEQ ID 508	CATGTAAAGTACAAAGGCC
SEQ ID 509	AGTACAAAGGCCAGGAAGC
SEQ ID 510	GTACAAAGGCCAGGAAGCA
SEQ ID 511	AGGCCAGGAAGCATTCTGTC
SEQ ID 512	GGCCAGGAAGCATTCTGCC
SEQ ID 513	GCATTCTGTCCTGGGATTCA
SEQ ID 514	CATTGAAGAGCTGCTTCCG
SEQ ID 515	GAGCTGCTTCCGGAGAGGA
SEQ ID 516	TATTACCGCTACCGGGGT
SEQ ID 517	CCCCACTGTGCTCTGGACA
SEQ ID 518	ACCCCGTGCAAATTTCCA
SEQ ID 519	CCCCGTGCAAATTTCCAG
SEQ ID 520	ATTTCCAGGAGCAGCTGC
SEQ ID 521	TTTCCAGGAGCAGCTGCT
SEQ ID 522	ATGATCAACAACCTTCCGGC
SEQ ID 523	TGATCAACAACCTTCCGGCA
SEQ ID 524	CAACTTCCGGCAGGTCCAG
SEQ ID 525	CTTCCGGCAGGTCCAGAAG
SEQ ID 526	GTTCTGATGAGAGGCTGGTA
SEQ ID 527	GTGCAAGTCTGTACTGCGG
SEQ ID 528	GTCTGTACTGCGGCAGGAC
SEQ ID 529	GGAAGAGTATCAAAAAGG
SEQ ID 530	AAAAGGTGATAACAAGGGA
SEQ ID 531	AAAGGTGATAACAAGGGAG
SEQ ID 532	AAGGTGATAACAAGGGAGT
SEQ ID 533	AGGTGATAACAAGGGAGTC
SEQ ID 534	GGTGATAACAAGGGAGTCA
SEQ ID 535	CAAGGGAGTCATTTACAAG
SEQ ID 536	GGGAGTCATTTACAAGCCA
SEQ ID 537	GCCAGCCACCAAGATGGAG
SEQ ID 538	GATGGAGACTGAGGCCAC

ADRA1A

SEQ ID 539	ATGCTTCCGACAGCTCCAA
SEQ ID 540	TGCTTCCGACAGCTCCAAC
SEQ ID 541	CATTCCAAGGCCATTCTG
SEQ ID 542	CATCCTAGTGATCCTCTCC
SEQ ID 543	CATCTGGGCGGCAGTGGAT
SEQ ID 544	CCATCGTCACCCAGAGGAG
SEQ ID 545	GTCTGGCCTCAAGACCGAC
SEQ ID 546	GACCGACAAGTCGGACTCG
SEQ ID 547	GTCGGACTCGGAGCAAGTG
SEQ ID 548	GTGACGCTCCGCATCCATC
SEQ ID 549	GACCAAGACGCACTTCTCA
SEQ ID 550	GACGCACTTCTCAGTGAGG
SEQ ID 551	GTTCTCCCGGGAGAAGAAA
SEQ ID 552	GAAAGCGGCCAAAACGCTG
SEQ ID 553	AACGCTGGGCATCGTGGTC
SEQ ID 554	GCCCTCTGAAACAGTTTTT
SEQ ID 555	AATAGTATTTTGGCTCGGA
SEQ ID 556	ATAGTATTTTGGCTCGGAT
SEQ ID 557	TAGTATTTTGGCTCGGATA
SEQ ID 558	ACAGCTGCATCAACCCCAT

SEQ ID 559	CAGCTGCATCAACCCCATC
SEQ ID 560	CCCCATCATATACCCATGC
SEQ ID 561	GAGTTCAAAAAGGCCTTTC
SEQ ID 562	AAAGGCCTTTCAGAATGTC
SEQ ID 563	AAGGCCTTTCAGAATGTCT
SEQ ID 564	AGGCCTTTCAGAATGTCTT
SEQ ID 565	GGCCTTTCAGAATGTCTTG
SEQ ID 566	TGTCTTGAGAATCCAGTGT
SEQ ID 567	TCCAGTGTCTCTGCAGAAA
SEQ ID 568	TCCAGTGTCTCCGCAGAAA
SEQ ID 569	AGCAGTCTTCCAAACATGC
SEQ ID 570	GCAGTCTTCCAAACATGCC
SEQ ID 571	ACATGCCCTGGGCTACACC
SEQ ID 572	GGGCAACACAAGGACATGG
SEQ ID 573	CACAAGGACATGGTGCGCA
SEQ ID 574	GAGAGACCTTCTACAGGAT
SEQ ID 575	GACGGATGGCGTTTGTGAA
SEQ ID 576	ATTTTCTCTTCCATGCCCC
SEQ ID 577	TTTTTCTCTTCCATGCCCC
SEQ ID 578	AGACCAATCCTCCTGTACC
SEQ ID 579	GACCAATCCTCCTGTACCA
SEQ ID 580	TCCTCCTGTACCACAGCCC
SEQ ID 581	GTCTCGCTCTGTACCAGG
SEQ ID 582	GAGATTCTCCTGCCTCAGC
SEQ ID 583	GAATTGCAGAGAGCATATC
SEQ ID 584	TTGCAGAGAGCATATCAAG
SEQ ID 585	TTTTATGATGCCACCGTGG
SEQ ID 586	AGGGTCTAGAATGCTGATC
SEQ ID 587	GGGTCTAGAATGCTGATCT
SEQ ID 588	GTAAAAGCTTTTGGAGGT
SEQ ID 589	AAGCTTTTGGAGGTCTGCT
SEQ ID 590	AGCTTTTGGAGGTCTGCT
SEQ ID 591	GCTTTTGGAGGTCTGCTG
SEQ ID 592	CCCCAGCCTTGACAAGAA
SEQ ID 593	GAACCATCAAGTTCCAACC
SEQ ID 594	CCATCAAGTTCCAACCATT
SEQ ID 595	GTTCCAACCATTAAAGGTCC
SEQ ID 596	CCATTAAGGTCCACACCAT
SEQ ID 597	GGTCCACACCATCTCCCTC
SEQ ID 598	CGGGGAGGAAGTCTAGGAC

ADRA1B

SEQ ID 599	GATGAATCCCGACCTGGAC
SEQ ID 600	CACATCAGCACCTGCCAC
SEQ ID 601	AAATGCCAACTTCACTGGC
SEQ ID 602	AATGCCAACTTCACTGGCC
SEQ ID 603	ATGCCAACTTCACTGGCCC
SEQ ID 604	TGCCAACTTCACTGGCCCC
SEQ ID 605	CTTCACTGGCCCCAACCAG
SEQ ID 606	CCAGACCTCGAGCAACTCC
SEQ ID 607	CATCCTAGTCATCTTGCT
SEQ ID 608	CTACTTCATTGTCAACCTG
SEQ ID 609	CGATGACAAGGAGTGC GGG

SEQ ID 610	GAACCCCTTCTATGCCCTCT
SEQ ID 611	CCCTTCTATGCCCTCTTCT
SEQ ID 612	GAGAACCACCAAGAACCTA
SEQ ID 613	CCACCAAGAACCTAGAGGC
SEQ ID 614	GAACCTAGAGGCAGGAGTC
SEQ ID 615	CCTAGAGGCAGGAGTCATG
SEQ ID 616	GGAGATGTCCAACCTCAAG
SEQ ID 617	CTCCAAGGAGCTGACCCTG
SEQ ID 618	GGAGCTGACCCTGAGGATC
SEQ ID 619	GAACCTTACGAGGACACC
SEQ ID 620	CTTTCACGAGGACACCCTT
SEQ ID 621	CCCCAGGAGTTCCATAGCT
SEQ ID 622	ACTTTTAAAGTTCTCCAGG
SEQ ID 623	CTTTTAAAGTTCTCCAGGG
SEQ ID 624	GTTCTCCAGGGAAAAGAAA
SEQ ID 625	AAGAAAGCAGCTAAGACGT
SEQ ID 626	AGAAAGCAGCTAAGACGTT
SEQ ID 627	GAAAGCAGCTAAGACGTTG
SEQ ID 628	AGCAGCTAAGACGTTGGGC
SEQ ID 629	GCAGCTAAGACGTTGGGCA
SEQ ID 630	GACGTTGGGCATTGTGGTC
SEQ ID 631	CAGCTGCCTCAACCCATC
SEQ ID 632	CCCCATCATCTACCCATGC
SEQ ID 633	GGAGTTCAAGCGCGCTTTC
SEQ ID 634	AAGCAACATGCCCTGGCG

ADRA1D

SEQ ID 635	CCTGCTTGTCATCCTCTCA
SEQ ID 636	CTATTTTCATCGTGAACCTG
SEQ ID 637	GTACCCAGCCATCATGACC
SEQ ID 638	GTTCTCCCGTGAGAAGAAA
SEQ ID 639	GAAAGCGGCCAAGACTCTG
SEQ ID 640	GACTCTGGCCATCGTCGTG
SEQ ID 641	GGTCATCTTCTGGCTCGGC
SEQ ID 642	CCCGCTCATCTACCCCTGT
SEQ ID 643	AGTCTCCAGCCTGTCGCAC
SEQ ID 644	GTCTCCAGCCTGTCGCACA
SEQ ID 645	TTGGCCGACTACAGCAACC
SEQ ID 646	CCTACGGGAGACCGATATT

AGT

SEQ ID 647	TGAGAGTACCTGTGAGCAG
SEQ ID 648	TGCCGGGAAGCCCAAAGAC
SEQ ID 649	GCCCAAAGACCCACCTTC
SEQ ID 650	AGACCCACCTTCATACCT
SEQ ID 651	GACCCACCTTCATACCTG
SEQ ID 652	TTCAGGCCAAGACATCCCC
SEQ ID 653	GACATCCCTGTGGATGAA
SEQ ID 654	AAGGCCCTACAGGACCAGC
SEQ ID 655	AGGCCCTACAGGACCAGCT
SEQ ID 656	AACTTGACACCGAAGACAA
SEQ ID 657	ACTTGACACCGAAGACAAG
SEQ ID 658	CTTGACACCGAAGACAAGT

SEQ ID 659	GACAAGTTGAGGGCCGCAA
SEQ ID 660	GTTGAGGGCCGCAATGGTC
SEQ ID 661	TGGTCGGGATGCTGGCCAA
SEQ ID 662	CTTCTGGGCTTCCGTATA
SEQ ID 663	CGGCTGTCTTTGGCACCTT
SEQ ID 664	TCCTGGGTGTTCCCTGGAA
SEQ ID 665	GGACAAGAACTGCACCTCC
SEQ ID 666	CTGGATGTTGCTGCTGAGA
SEQ ID 667	GATTGACAGGTTTCATGCAG
SEQ ID 668	GACTGGCTGCTCCCTGATG
SEQ ID 669	CACCTACGTCCACTTCCAA
SEQ ID 670	GGGAAGATGAAGGGCTTCT
SEQ ID 671	GATGAAGGGCTTCTCCCTG
SEQ ID 672	CAGCACCTCAGTGCTGTT
SEQ ID 673	CTTCTCGGTGACTCAAGTG
SEQ ID 674	GTGCCCTTCACTGAGAGCG
SEQ ID 675	GGTGGAGGGTCTCACTTTC
SEQ ID 676	AACTCCCTCAACTGGATGA
SEQ ID 677	ACTCCCTCAACTGGATGAA
SEQ ID 678	CTCCCTCAACTGGATGAAG
SEQ ID 679	CTGGATGAAGAACTGTCT
SEQ ID 680	GAAACTGTCTCCCGGACC
SEQ ID 681	ACTGTCTCCCGGACCATC
SEQ ID 682	CTGGTGCTGCAAGGATCTT
SEQ ID 683	GGATCTTATGACCTGCAGG
SEQ ID 684	CCTGCAAAAATTGAGCAAT
SEQ ID 685	AAATTGAGCAATGACCGCA
SEQ ID 686	AATTGAGCAATGACCGCAT
SEQ ID 687	ATTGAGCAATGACCGCATC
SEQ ID 688	TTGAGCAATGACCGCATCA
SEQ ID 689	GCGGATGAGAGAGAGCCCA
SEQ ID 690	CAGCTTAACAAGCCTGAGG
SEQ ID 691	CAAGCCTGAGGTCTTGGAG
SEQ ID 692	GCCTGAGGTCTTGGAGGTG
SEQ ID 693	CCGCCATTCTGTTTGCT
SEQ ID 694	CCCGCTGAGCACAGCATGA

AGTR1

SEQ ID 695	CTCTTCTACTGAAGATGGT
SEQ ID 696	AGAATCCAAGATGATTGTC
SEQ ID 697	GAATCCAAGATGATTGTCC
SEQ ID 698	TCCAAGATGATTGTCCCAA
SEQ ID 699	GATGATTGTCCCAAAGCTG
SEQ ID 700	AGCTGGAAGGCATAATTAC
SEQ ID 701	GCTGGAAGGCATAATTACA
SEQ ID 702	TATTTGGAACAGCTTGGT
SEQ ID 703	ACAGCTTGGTGGTGATAGT
SEQ ID 704	CAGCTTGGTGGTGATAGTC
SEQ ID 705	GCTGAAGACTGTGGCCAGT
SEQ ID 706	GACTGTGGCCAGTGTTTT
SEQ ID 707	TTTAGCACTGGCTGACTTA
SEQ ID 708	TACCGCTGGCCCTTTGGCA
SEQ ID 709	GATTGCTTCAGCCAGCGTC

SEQ ID 710	CCTGTACGCTAGTGTGTTT
SEQ ID 711	TGAAGTCCCGCCTTCGACG
SEQ ID 712	TGCTTGTAGCCAAAGTCAC
SEQ ID 713	AGTCACCTGCATCATCATT
SEQ ID 714	GTCACCTGCATCATCATTT
SEQ ID 715	AATTCAACCCTTCCGATAG
SEQ ID 716	ATTCAACCCTTCCGATAGG
SEQ ID 717	TTCAACCCTTCCGATAGGG
SEQ ID 718	AAATATACTGGGTTTCCTG
SEQ ID 719	AATATACTGGGTTTCCTGT
SEQ ID 720	ATATACTGGGTTTCCTGTT
SEQ ID 721	TATACTGGGTTTCCTGTTT
SEQ ID 722	GGCCCTAAAGAAGGCTTAT
SEQ ID 723	GAAGGCTTATGAAATTCAG
SEQ ID 724	GGCTTATGAAATTCAGAAG
SEQ ID 725	TTCAGAAGAACAACCAAG
SEQ ID 726	CTAGGCATCATACGTGACT
SEQ ID 727	TTGCAGATATTGTGGACAC
SEQ ID 728	CAATTGCCTGAATCCTCTT
SEQ ID 729	TTGCCTGAATCCTCTTTTT
SEQ ID 730	AGATATTTTCTCCAGCTTC
SEQ ID 731	GATATTTTCTCCAGCTTCT
SEQ ID 732	AATATATTTCCCCAAAAGC
SEQ ID 733	ATATATTTCCCCAAAAGCC
SEQ ID 734	TATATTTCCCCAAAAGCCA
SEQ ID 735	AAGCCAAATCCCACCTCAAA
SEQ ID 736	AGCCAAATCCCACCTCAAAC
SEQ ID 737	GCCAAATCCCACCTCAAAAC
SEQ ID 738	ATCCCACCTCAAACCTTTCA
SEQ ID 739	TCCCACCTCAAACCTTTCAA
SEQ ID 740	CCTTTCAACAAAAATGAGC
SEQ ID 741	CAAAAATGAGCACGCTTTC
SEQ ID 742	AAATGAGCACGCTTTCCTA
SEQ ID 743	AATGAGCACGCTTTCCTAC
SEQ ID 744	ATGAGCACGCTTTCCTACC
SEQ ID 745	TGAGCACGCTTTCCTACCG
SEQ ID 746	TGTAAGCTCATCCACCAAG
SEQ ID 747	GCTCATCCACCAAGAAGCC
SEQ ID 748	GAAGCCTGCACCATGTTTT
SEQ ID 749	GCCTGCACCATGTTTTGAG

AGTR2

SEQ ID 750	TATGAAGGGCAACTCCACC
SEQ ID 751	CTCCACCCTTGCCACTACT
SEQ ID 752	AAACATTACCAGCGGTCTT
SEQ ID 753	AACATTACCAGCGGTCTTC
SEQ ID 754	ACATTACCAGCGGTCTTCA
SEQ ID 755	CATTACCAGCGGTCTTCAC
SEQ ID 756	CATCTCTGGCAACAATGAG
SEQ ID 757	CAATGAGTCTACCTTGAAC
SEQ ID 758	TGAGTCTACCTTGAAGTGT
SEQ ID 759	CTGTTACAGAAACCATCA
SEQ ID 760	CCATCAGATAAGCATTTAG

SEQ ID 761	GCATTTAGATGCAATTCCT
SEQ ID 762	TATTGTCGTGGTTACACTG
SEQ ID 763	AAGGGTCCTAAAAAGGTTT
SEQ ID 764	AGGGTCCTAAAAAGGTTTC
SEQ ID 765	GGGTCCTAAAAAGGTTTCT
SEQ ID 766	GGTTTCTAGCATATACATC
SEQ ID 767	CCTCGCTGTGGCTGATTTA
SEQ ID 768	TCTGTCATCTACCCCTTTC
SEQ ID 769	AGAAGAAATCCCTGGCAAG
SEQ ID 770	GAAGAAATCCCTGGCAAGC
SEQ ID 771	GAAATCCCTGGCAAGCATC
SEQ ID 772	ATCCCTGGCAAGCATCTTA
SEQ ID 773	TCCCTGGCAAGCATCTTAT
SEQ ID 774	GCATCTTATATAGTTCCCC
SEQ ID 775	CCATTGAATACTTAGGAGT
SEQ ID 776	TACTTAGGAGTGAATGCTT
SEQ ID 777	TGCTTGCAATTATGGCTTTC
SEQ ID 778	ATATGCCCAATGGTCAGCT
SEQ ID 779	TATGCCCAATGGTCAGCTG
SEQ ID 780	TGGTCAGCTGGGATTGCCCT
SEQ ID 781	AACACTTACTGAAGACGAA
SEQ ID 782	ACACTTACTGAAGACGAAT
SEQ ID 783	CACTTACTGAAGACGAATA
SEQ ID 784	GACGAATAGCTATGGGAAG
SEQ ID 785	TAGCTATGGGAAGAACAGG
SEQ ID 786	GAACAGGATAACCCGTGAC
SEQ ID 787	CAGGATAACCCGTGACCAA
SEQ ID 788	CCCGTGACCAAGTCCTGAA
SEQ ID 789	GTCCTGAAGATGGCAGCTG
SEQ ID 790	GATGGCAGCTGCTGTTGTT
SEQ ID 791	TAGCTGCGAAGTTATAGCA
SEQ ID 792	GTTATAGCAGTCATTGACC
SEQ ID 793	CAGCTGCGTTAATCCGTTT
SEQ ID 794	ACCGGTTCCAACAGAAGCT
SEQ ID 795	CCGGTTCACACAGAAGCTC
SEQ ID 796	CAGAAGCTCCGCAGTGTGT
SEQ ID 797	GCTCCGCAGTGTGTTTAGG
SEQ ID 798	TTACTTGGCTCCAAGGGAA
SEQ ID 799	GGGAAAAGAGAGAGTATGT
SEQ ID 800	AAGAGAGAGTATGTCTTGC
SEQ ID 801	AGAGAGAGTATGTCTTGCC
SEQ ID 802	GAGAGAGTATGTCTTGCCG
SEQ ID 803	AAGCAGTTCTCTTAGAGAA
SEQ ID 804	AGCAGTTCTCTTAGAGAAA
SEQ ID 805	GCAGTTCTCTTAGAGAAAT
SEQ ID 806	ATGGAGACCTTTGTGTCTT
SEQ ID 807	TGGAGACCTTTGTGTCTTA

ACE1

SEQ ID 808	CTTTTCTGCTGACGAGGCC
SEQ ID 809	CAGGTGCTGTTCCAGAGCG
SEQ ID 810	CATCACCGCGGAGAATGCA
SEQ ID 811	TGCAAGGCGCCAGGAGGAA

SEQ ID 812	GGCCAAGGAGCTGTATGAA	SEQ ID 865	CGAGTATGCCGAGGCCAAC
SEQ ID 813	GGAGCTGTATGAACCGATC	SEQ ID 866	CTGGAAC TACAACCAAC
SEQ ID 814	CCGATCTGGCAGAACTTCA	SEQ ID 867	CTACAACACCAACATCACC
SEQ ID 815	CGCCCTGCTAAGCAACATG	SEQ ID 868	CACCAACATCACCACAGAG
SEQ ID 816	GCAACATGAGCAGGATCTA	SEQ ID 869	CATCACCACAGAGACCAGC
SEQ ID 817	CATGAGCAGGATCTACTCC	SEQ ID 870	GATTCTGCTGCAGAAAGAAC
SEQ ID 818	GGTCTGCCTCCCAACAAG	SEQ ID 871	GAACATGCAAAATAGCCAAC
SEQ ID 819	CAAGACTGCCACCTGCTGG	SEQ ID 872	CATGCAAAATAGCCAACCAC
SEQ ID 820	CATCCTGGCTTCTCGCGA	SEQ ID 873	ATAGCCAACCACACCCTGA
SEQ ID 821	GCTACGCCATGCTCCTGTT	SEQ ID 874	TAGCCAACCACACCCTGAA
SEQ ID 822	ACCGCTGTACGAGGATTTT	SEQ ID 875	CCACACCCTGAAGTACGGC
SEQ ID 823	CCGCTGTACGAGGATTTCA	SEQ ID 876	GTTTGATGTGAACCAATTG
SEQ ID 824	TGAAGCCTACAAGCAGGAC	SEQ ID 877	CCAGTTGCAGAACACCACT
SEQ ID 825	GCCTACAAGCAGGACGGCT	SEQ ID 878	CACCACTATCAAGCGGATC
SEQ ID 826	GCAGGACGGCTTACAGAGC	SEQ ID 879	GCGGATCATAAAGAAGTT
SEQ ID 827	CACCTCTACCAACAGCTAG	SEQ ID 880	AGAAGGTTTCAGGACCTAGA
SEQ ID 828	CAGCTAGAGCCCCCTCTACC	SEQ ID 881	GAAGGTTTCAGGACCTAGAA
SEQ ID 829	AACATCTACGACATGGTGG	SEQ ID 882	GGTTCAGGACCTAGAACGG
SEQ ID 830	ACATCTACGACATGGTGGT	SEQ ID 883	CAAGATCCTGTTGGATATG
SEQ ID 831	CATCTACGACATGGTGGTG	SEQ ID 884	GATCCTGTTGGATATGGAA
SEQ ID 832	GCCCAACCTCGATGTCACC	SEQ ID 885	ACCACCTACAGCGTGGCCA
SEQ ID 833	CCTCGATGTCACCAGTACT	SEQ ID 886	ATATGAAGACCTGTTATGG
SEQ ID 834	GGGTCGATGCTGGAGAAGC	SEQ ID 887	TATGAAGACCTGTTATGGG
SEQ ID 835	CAGGAAAGACTTCAGGATC	SEQ ID 888	GACCTGTTATGGGCATGGG
SEQ ID 836	AGACTTCAGGATCAAGCAG	SEQ ID 889	ATACGTGGAACCTCATCAAC
SEQ ID 837	GACTTCAGGATCAAGCAGT	SEQ ID 890	TACGTGGAACCTCATCAAC
SEQ ID 838	CATCTGCACAAAATCGGCC	SEQ ID 891	CTCATCAACCAGGCTGCC
SEQ ID 839	AATCGGCCCTGCTGGACCGT	SEQ ID 892	TGGCTATGTAGATGCAGGG
SEQ ID 840	TGACACGGAAAGTGACATC	SEQ ID 893	CATCTATGATGTTGGTGGT
SEQ ID 841	AGTGACATCAATTACTTGC	SEQ ID 894	GGAGGCTGATGATTTCTTC
SEQ ID 842	GTGACATCAATTACTTGC	SEQ ID 895	CAAGTCGATGCTGGAGAAG
SEQ ID 843	ATGGCACTGGAAAAATTG	SEQ ID 896	GTCGATGCTGGAGAAGCCA
SEQ ID 844	TGGCACTGGAAAAATTG	SEQ ID 897	CGGCAAGGACTTCCGGATC
SEQ ID 845	AAAATTGCCTTCTGCCCT	SEQ ID 898	GGACTTCCGGATCAAGCAG
SEQ ID 846	AAATTGCCTTCTGCCCTT	SEQ ID 899	GCAGTGCAACCACCGTGAAC
SEQ ID 847	AATTGCCTTCTGCCCTTT	SEQ ID 900	CTTGAGGACCTGGTGGTG
SEQ ID 848	ATTGCCTTCTGCCCTTTG	SEQ ID 901	ATGGGCCACATCCAGTATT
SEQ ID 849	TTGCCTTCTGCCCTTTGG	SEQ ID 902	TGGGCCACATCCAGTATT
SEQ ID 850	CTTCGACTGGTGGTATCTT	SEQ ID 903	AGACTTACCTGTGGCCTTG
SEQ ID 851	CCAAGTATCAGGGGATCTG	SEQ ID 904	GACTTACCTGTGGCCTTGA
SEQ ID 852	GTATCAGGGGATCTGTCCT	SEQ ID 905	GCACCTGCACAGTCTCAAC
SEQ ID 853	ACGAAACCCACTTTGATGC	SEQ ID 906	CCTGCTGAGCAGTGAGGGT
SEQ ID 854	CGAAACCCACTTTGATGCT	SEQ ID 907	CTTTCTGATGAAGATGGCC
SEQ ID 855	ACCCACTTTGATGCTGGAG	SEQ ID 908	GATGGCCCTTGACAAGATC
SEQ ID 856	CCCACTTTGATGCTGGAGC	SEQ ID 909	GATCGCCTTTATCCCCTTC
SEQ ID 857	GTTTCATGTTCCAAATGTG	SEQ ID 910	GCATCACCAGGAGAACTA
SEQ ID 858	ATGTGACACCATACATCAG	SEQ ID 911	GGAGAACTATAACCAGGAG
SEQ ID 859	TGTGACACCATACATCAGG	SEQ ID 912	CTATAACCAGGAGTGGTGG
SEQ ID 860	GGACATGGTCGGCTTAGAT	SEQ ID 913	GGTGACTTTGACCCAGGGG
SEQ ID 861	GTAATTCAGCCAGTCACC	SEQ ID 914	GTTCCACATTCCTTCTAGC
SEQ ID 862	CTACCCGGAGGGCATAGAC	SEQ ID 915	GTGTGACATCTACCAGTCC
SEQ ID 863	GTTTGTGGAGGAATATGAC	SEQ ID 916	GCCATGCAGCTGATCACGG
SEQ ID 864	TATGACCGGACATCCCAGG	SEQ ID 917	CGAGCTGCATGGGAGAAAG

SEQ ID 918	CAGGTGACAGTCACCCATG
SEQ ID 919	GCAGCCAGGCAACAACCAG
SEQ ID 920	CAACCAGCAGCCAGACAAC
SEQ ID 921	CCAGCAGCCAGACAACCAC
SEQ ID 922	ACCTGGTGAAGTATGAGGC
SEQ ID 923	CCTGGTGAAGTATGAGGCT
SEQ ID 924	CTGGACGCCGAACCTCGAT
SEQ ID 925	CTCCGATGACTTCTACAAT
SEQ ID 926	TGAGACCGAGACCAAGATC
SEQ ID 927	GATCTTCCTGCAGTTTTAT
SEQ ID 928	ACAGGGATTTGGGACCATG
SEQ ID 929	CAGGGATTTGGGACCATGG
SEQ ID 930	GCAAGAGGAACAAGGGAAG
SEQ ID 931	GAGGAACAAGGGAAGCCCC
SEQ ID 932	CAAGGGAAGCCCCAGTGTA
SEQ ID 933	GGGAAGCCCCAGTGACAT
SEQ ID 934	GCCCCAGTGATCATGTCAA
SEQ ID 935	AGAGGGCTGCAAGCTCTGG
SEQ ID 936	GCCCTAACTTCCTCCAGC
SEQ ID 937	ACTTCCTCCAGCTGCACAA
SEQ ID 938	CTTCCTCCAGCTGCACAAG
SEQ ID 939	GGACATGGAGAGGTCCAG

ACE2

SEQ ID 940	GCTCTTCCTGGCTCCTTCT
SEQ ID 941	CTGCTGCTCAGTCCACCAT
SEQ ID 942	CAGGCCAAGACATTTTGG
SEQ ID 943	GTTTAACCACGAAGCCGAA
SEQ ID 944	CCACGAAGCCGAAGACCTG
SEQ ID 945	GCCGAAGACCTGTTCTATC
SEQ ID 946	GACCTGTTCTATCAAAGTT
SEQ ID 947	AGTTCACCTGCTTCTTGG
SEQ ID 948	GTTCACTTGCTTCTTGGAA
SEQ ID 949	CACCAATATTACTGAAGAG
SEQ ID 950	GAGAATGTCCAAAACATGA
SEQ ID 951	AACATGAATAATGCTGGGG
SEQ ID 952	ACATGAATAATGCTGGGGA
SEQ ID 953	CATGAATAATGCTGGGGAC
SEQ ID 954	TAATGCTGGGGACAAATGG
SEQ ID 955	TGCTGGGGACAAATGGTCT
SEQ ID 956	ATGGTCTGCCTTTTAAAG
SEQ ID 957	TGGTCTGCCTTTTAAAGG
SEQ ID 958	AGGAACAGTCCACACTTGC
SEQ ID 959	GGAACAGTCCACACTTGCC
SEQ ID 960	CAGTCCACACTTGCCAAA
SEQ ID 961	GAAATTCAGAATCTCACAG
SEQ ID 962	ATTCAGAATCTCACAGTCA
SEQ ID 963	TTCAGAATCTCACAGTCAA
SEQ ID 964	TCTCACAGTCAAGCTTCAG
SEQ ID 965	GCTTCAGCTGCAGGCTCTT
SEQ ID 966	AATGGGTCTTCAGTGCTCT
SEQ ID 967	ATGGGTCTTCAGTGCTCTC
SEQ ID 968	TGGGTCTTCAGTGCTCTCA

SEQ ID 969	GACAAGAGCAAACGGTTGA
SEQ ID 970	GAGCAAACGGTTGAACACA
SEQ ID 971	ACGGTTGAACACAATTCTA
SEQ ID 972	CGGTTGAACACAATTCTAA
SEQ ID 973	ATACAATGAGCACCATCTA
SEQ ID 974	TACAATGAGCACCATCTAC
SEQ ID 975	TGAGCACCATCTACAGTAC
SEQ ID 976	GTTTGTAAACCCAGATAATC
SEQ ID 977	CCCAGATAATCCACAAGAA
SEQ ID 978	TGCTTATTACTTGAACCAG
SEQ ID 979	TGGCAAACAGTTTAGACTA
SEQ ID 980	CAGTTTAGACTACAATGAG
SEQ ID 981	TGAGAGGCTCTGGGCTTGG
SEQ ID 982	AGCTGGAGATCTGAGGTCCG
SEQ ID 983	GCTGGAGATCTGAGGTCCG
SEQ ID 984	GCAGCTGAGGCCATTATAT
SEQ ID 985	GAGTATGTGGTCTTGAAAA
SEQ ID 986	AAATGAGATGGCAAGAGCA
SEQ ID 987	AATGAGATGGCAAGAGCAA
SEQ ID 988	ATGAGATGGCAAGAGCAAA
SEQ ID 989	TGAGATGGCAAGAGCAAA
SEQ ID 990	GAGCAAATCATTATGAGGA
SEQ ID 991	ATCATTATGAGGACTATGG
SEQ ID 992	TCATTATGAGGACTATGGG
SEQ ID 993	GTAATGGGGTAGATGGCT
SEQ ID 994	ATGGGGTAGATGGCTATGA
SEQ ID 995	TGGGGTAGATGGCTATGAC
SEQ ID 996	GATGTGGAACATACCTTTG
SEQ ID 997	CATCTTCATGCCTATGTGA
SEQ ID 998	AGTTGATGAATGCCTATCC
SEQ ID 999	GTTGATGAATGCCTATCCT
SEQ ID 1000	TGCCTATCCTTCCTATATC
SEQ ID 1001	TTGGATGCCTCCCTGCTCA
SEQ ID 1002	ATCTGTACTCTTTGACAGT
SEQ ID 1003	TCTGTACTCTTTGACAGTT
SEQ ID 1004	CCAAACATAGATGTTACTG
SEQ ID 1005	ACATAGATGTTACTGATGC
SEQ ID 1006	CATAGATGTTACTGATGCA
SEQ ID 1007	TATTCAAGGAGGCCGAGAA
SEQ ID 1008	GGAGGCCGAGAAGTTCTTT
SEQ ID 1009	GTTCTTGTATCTGTTGGT
SEQ ID 1010	TATGACTCAAGGATTCTGG
SEQ ID 1011	GGATTCTGGGAAAATTCCA
SEQ ID 1012	AATTCCATGCTAACGGACC
SEQ ID 1013	ATTCCATGCTAACGGACCC
SEQ ID 1014	TTCCATGCTAACGGACCCA
SEQ ID 1015	CGGACCCAGGAAATGTTCA
SEQ ID 1016	ATGTTCAAGAAAGCAGTCTG
SEQ ID 1017	TGTTCAAGAAAGCAGTCTG
SEQ ID 1018	AGCAGTCTGCCATCCACAA
SEQ ID 1019	GCAGTCTGCCATCCACAG
SEQ ID 1020	GGGCGACTTCAGGATCCTT
SEQ ID 1021	AGGTGACAATGGACGACTT

SEQ ID 1022	GGTGACAATGGACGACTTC	SEQ ID 1075	TATGCTGAGGCTTGGAAAA
SEQ ID 1023	TGGACGACTTCCTGACAGC	SEQ ID 1076	AATCAGAACCCTGGACCCT
SEQ ID 1024	CCTTTTCTGCTAAGAAATG	SEQ ID 1077	ATCAGAACCCTGGACCCTA
SEQ ID 1025	GAAATGGAGCTAATGAAGG	SEQ ID 1078	TCAGAACCCTGGACCCTAG
SEQ ID 1026	ATGGAGCTAATGAAGGATT	SEQ ID 1079	CCCTGGACCCTAGCATTGG
SEQ ID 1027	TGGAGCTAATGAAGGATTC	SEQ ID 1080	AATGTTGTAGGAGCAAAGA
SEQ ID 1028	TGAAGGATTCCATGAAGCT	SEQ ID 1081	ATGTTGTAGGAGCAAAGAA
SEQ ID 1029	GGATTCCATGAAGCTGTTG	SEQ ID 1082	TGTTGTAGGAGCAAAGAAC
SEQ ID 1030	GCTGTTGGGAAATCATGT	SEQ ID 1083	AGAACATGAATGTAAGGCC
SEQ ID 1031	ATCATGTCACTTTCTGCAG	SEQ ID 1084	GAACATGAATGTAAGGCCA
SEQ ID 1032	TCATGTCACTTTCTGCAGC	SEQ ID 1085	CATGAATGTAAGGCCACTG
SEQ ID 1033	AATCCATTGGTCTTCTGTC	SEQ ID 1086	TGTAAGGCCACTGCTCAAC
SEQ ID 1034	ATCCATTGGTCTTCTGTCA	SEQ ID 1087	GGCCACTGCTCAACTACTT
SEQ ID 1035	TCCATTGGTCTTCTGTCAC	SEQ ID 1088	CTACTTTGAGCCCTTATTT
SEQ ID 1036	ACAGAAATAAACTTCCTGC	SEQ ID 1089	AGACCAGAACAAGAATTCT
SEQ ID 1037	CAGAAATAAACTTCCTGCT	SEQ ID 1090	GACCAGAACAAGAATTCTT
SEQ ID 1038	ATAAACTTCCTGCTCAAAC	SEQ ID 1091	CAAGAATTCTTTTGTGGGA
SEQ ID 1039	TAAACTTCCTGCTCAAACA	SEQ ID 1092	GAATTCTTTTGTGGGATGG
SEQ ID 1040	ACTTCCTGCTCAAACAAGC	SEQ ID 1093	TTCTTTTGTGGGATGGAGT
SEQ ID 1041	CTTCCTGCTCAAACAAGCA	SEQ ID 1094	AGCATCAAAGTGAGGATAA
SEQ ID 1042	ACAAGCACTCACGATTGTT	SEQ ID 1095	GCATCAAAGTGAGGATAAG
SEQ ID 1043	CAAGCACTCACGATTGTTG	SEQ ID 1096	AGTGAGGATAAGCCTAAAA
SEQ ID 1044	GCACTCACGATTGTTGGGA	SEQ ID 1097	GTGAGGATAAGCCTAAAT
SEQ ID 1045	GTGGAGGTGGATGGTCTTT	SEQ ID 1098	GCCTAAATCAGCTCTTGG
SEQ ID 1046	AGGGGAAATTCCCAAAGAC	SEQ ID 1099	AATCAGCTCTTGGAGATAA
SEQ ID 1047	GGGGAAATTCCCAAAGACC	SEQ ID 1100	ATCAGCTCTTGGAGATAAA
SEQ ID 1048	ATTCCCAAAGACCAAGTGA	SEQ ID 1101	TCAGCTCTTGGAGATAAAG
SEQ ID 1049	TTCCCAAAGACCAAGTGAT	SEQ ID 1102	AGCATATGAATGGAACGAC
SEQ ID 1050	AGACCAGTGGATGAAAAAG	SEQ ID 1103	GCATATGAATGGAACGACA
SEQ ID 1051	GACCAGTGGATGAAAAAGT	SEQ ID 1104	TGGAACGACAATGAAATGT
SEQ ID 1052	AAAGTGGTGGGAGATGAAG	SEQ ID 1105	CGACAATGAAATGTACCTG
SEQ ID 1053	AAGTGGTGGGAGATGAAGC	SEQ ID 1106	TGAAATGTACCTGTTCCGA
SEQ ID 1054	AGTGGTGGGAGATGAAGCG	SEQ ID 1107	ATGTACCTGTTCCGATCAT
SEQ ID 1055	GTGGTGGGAGATGAAGCGA	SEQ ID 1108	TGTACCTGTTCCGATCATC
SEQ ID 1056	GCGAGAGATAGTTGGGGTG	SEQ ID 1109	TCAGATGATTCTTTTGGG
SEQ ID 1057	CCTGTGCCCCATGATGAAA	SEQ ID 1110	TTTGAAACCAAGAATCTCC
SEQ ID 1058	ACATACTGTGACCCCGCAT	SEQ ID 1111	TTTCTTTGTCACTGCACCT
SEQ ID 1059	CATACTGTGACCCCGCATC	SEQ ID 1112	ATGTGTCTGATATCATTCC
SEQ ID 1060	GGACCCCTTACCAATTCCA	SEQ ID 1113	TGTGTCTGATATCATTCT
SEQ ID 1061	TTCCAGTTTCAAGAAGCAC	SEQ ID 1114	CTGAAGTTGAAAAGGCCAT
SEQ ID 1062	GAAGCACTTTGTCAAGCAG	SEQ ID 1115	GTTGAAAAGGCCATCAGGA
SEQ ID 1063	GCACTTTGTCAAGCAGCTA	SEQ ID 1116	AAGGCCATCAGGATGTCCC
SEQ ID 1064	GCAGCTAAACATGAAGGCC	SEQ ID 1117	AGGCCATCAGGATGTCCCG
SEQ ID 1065	ACATGAAGGCCCTCTGCAC	SEQ ID 1118	TGATGCTTTCCGTCTGAAT
SEQ ID 1066	CATGAAGGCCCTCTGCACA	SEQ ID 1119	TGACAACAGCCTAGAGTTT
SEQ ID 1067	GGCCCTCTGCACAAATGTG	SEQ ID 1120	CAGCCTAGAGTTTCTGGGG
SEQ ID 1068	ATGTGACATCTCAAACCT	SEQ ID 1121	CACTTGGACCTCCTAACCA
SEQ ID 1069	TGTGACATCTCAAACCTA	SEQ ID 1122	CCAGCCCCCTGTTTCCATA
SEQ ID 1070	ACTCTACAGAAGCTGGACA	SEQ ID 1123	AATAAGCAAGAAGTGGAG
SEQ ID 1071	CTCTACAGAAGCTGGACAG	SEQ ID 1124	ATAAAGCAAGAAGTGGAGA
SEQ ID 1072	GCTGGACAGAACTGTTCA	SEQ ID 1125	TAAAGCAAGAAGTGGAGAA
SEQ ID 1073	ACTGTTCAATATGCTGAGG	SEQ ID 1126	AGCAAGAAGTGGAGAAAAT
SEQ ID 1074	CTGTTCAATATGCTGAGGC	SEQ ID 1127	GCAAGAAGTGGAGAAAATC

SEQ ID 1128	GAAGTGGAGAAAATCCTTA
SEQ ID 1129	GTGGAGAAAATCCTTATGC
SEQ ID 1130	AATCCTTATGCCTCCATCG
SEQ ID 1131	ATCCTTATGCCTCCATCGA
SEQ ID 1132	TCCTTATGCCTCCATCGAT
SEQ ID 1133	AGGAGAAAATAATCCAGGA
SEQ ID 1134	GGAGAAAATAATCCAGGAT
SEQ ID 1135	TAATCCAGGATTCCAAAAC
SEQ ID 1136	TCCAGGATTCCAAAACACT
SEQ ID 1137	AACACTGATGATGTTTCA
SEQ ID 1138	ACACTGATGATGTTTCA
SEQ ID 1139	CACTGATGATGTTTCA

REN

SEQ ID 1140	GCATGGATGGATGGAGAAG
SEQ ID 1141	ACGGATCTTCCTCAAGAGA
SEQ ID 1142	CGGATCTTCCTCAAGAGAA
SEQ ID 1143	GAGAATGCCCTCAATCCGA
SEQ ID 1144	TGCCCTCAATCCGAGAAAAG
SEQ ID 1145	TCCGAGAAAGCCTGAAGGA
SEQ ID 1146	AGCCTGAAGGAACGAGGTG
SEQ ID 1147	GCCTGAAGGAACGAGGTGT
SEQ ID 1148	GGAAACGAGGTGTGGACATG
SEQ ID 1149	CGAGGTGTGGACATGGCCA
SEQ ID 1150	CCCATGAAGAGGCTGACAC
SEQ ID 1151	GAGGCTGACACTTGGCAAC
SEQ ID 1152	CACCACCTCCTCCGTGATC
SEQ ID 1153	CTACATGGACACCCAGTAC
SEQ ID 1154	ACCTTCAAAGTCGTCTTTG
SEQ ID 1155	CCTTCAAAGTCGTCTTTGA
SEQ ID 1156	AGTCGTCTTTGACACTGGT
SEQ ID 1157	GTCGTCTTTGACACTGGTT
SEQ ID 1158	TGTTTGGGTGCCCTCCTCC
SEQ ID 1159	GTGCAGCCGTCTCTACACT
SEQ ID 1160	GCTCTTCGATGCTTCGGAT
SEQ ID 1161	GCACAATGGAACAGAACTC
SEQ ID 1162	TGGAACAGAACTCACCCTC
SEQ ID 1163	CAGAACTCACCCTCCGCTA
SEQ ID 1164	CTCACCCTCCGCTATTCAA
SEQ ID 1165	CAGGGACAGTCAGTGGCTT
SEQ ID 1166	TCACGGTGACACAGATGTT
SEQ ID 1167	CAGGCCATTGGCAGGGTCA
SEQ ID 1168	CATCATCTCCAAGGGGTG
SEQ ID 1169	GGGGTGCTAAAAGAGGACG
SEQ ID 1170	AAGAGGACGTCTTCTCTTT
SEQ ID 1171	AGAGGACGTCTTCTCTTTC
SEQ ID 1172	GAGGACGTCTTCTCTTCT
SEQ ID 1173	CAGAGATCCGAGAAATCC
SEQ ID 1174	TTCCCAATCGCTGGGAGGA
SEQ ID 1175	TCGCTGGGAGGACAGATTG
SEQ ID 1176	GGGAATTTCCACTATATCA
SEQ ID 1177	TTTCCACTATATCAACCTC
SEQ ID 1178	CCTCATCAAGACTGGTGTC

SEQ ID 1179	GAAGTGGTGTCTGGCAGATT
SEQ ID 1180	ATGAAGGGGGTGTCTGTGG
SEQ ID 1181	TGAAGGGGGTGTCTGTGGG
SEQ ID 1182	GCTCATGGAGGCCCTTGGGA
SEQ ID 1183	GAAGAGGCTGTTTGATTAT
SEQ ID 1184	GAGGCTGTTTGATTATGTC
SEQ ID 1185	GTGTAACGAGGGGCCCTACA
SEQ ID 1186	AGAATACACGCTCACCAGC
SEQ ID 1187	GAATACACGCTCACCAGCG
SEQ ID 1188	TCCTACAGTAGTAAAAAGC
SEQ ID 1189	AAAGCTGTGCACACTGGCC
SEQ ID 1190	AAGCTGTGCACACTGGCCA
SEQ ID 1191	AGCTGTGCACACTGGCCAT
SEQ ID 1192	GCTGTGCACACTGGCCATC
SEQ ID 1193	AGTTCTACACAGAGTTTGA
SEQ ID 1194	GTTCTACACAGAGTTTGT
SEQ ID 1195	CAACCGCATTGGCTTCGCC
SEQ ID 1196	CCGCATTGGCTTCGCCCTTG

COCH

SEQ ID 1197	AGAGAAAGCAGATGTCCTC
SEQ ID 1198	GAGAAAGCAGATGTCCTCT
SEQ ID 1199	AGCAGATGTCCTCTGCCCA
SEQ ID 1200	GCAGATGTCCTCTGCCAG
SEQ ID 1201	TTCTCTGTGTATGGGAACA
SEQ ID 1202	TCAGCAACTCAGGGGGACC
SEQ ID 1203	CTCAGGGGGACCTGTACGA
SEQ ID 1204	AACTATTCCTCAGTAGATG
SEQ ID 1205	ACTATTCCTCAGTAGATGC
SEQ ID 1206	CTATTCCTCAGTAGATGCC
SEQ ID 1207	TGGCATCCAGTCTCAAATG
SEQ ID 1208	ATGCTTTCTAGATGGTCTG
SEQ ID 1209	TGCTTTCTAGATGGTCTGC
SEQ ID 1210	CTAAAGGCAAAAGTAGTAC
SEQ ID 1211	AGGCAAAAGTAGTACACAG
SEQ ID 1212	GGCAAAAGTAGTACACAGG
SEQ ID 1213	AAGTAGTACACAGGAGGCC
SEQ ID 1214	AGTAGTACACAGGAGGCCA
SEQ ID 1215	GTAGTACACAGGAGGCCAC
SEQ ID 1216	GCAGTGTCACAGCACATC
SEQ ID 1217	CAGGTAAACGACTAAAGAA
SEQ ID 1218	ACGACTAAAGAAAACACCC
SEQ ID 1219	CGACTAAAGAAAACACCCG
SEQ ID 1220	AGAAAACACCCGAGAAGAA
SEQ ID 1221	GAAAACACCCGAGAAGAAA
SEQ ID 1222	AACACCCGAGAAGAAAAC
SEQ ID 1223	ACACCCGAGAAGAAAAC
SEQ ID 1224	CACCCGAGAAGAAAAC
SEQ ID 1225	GATTGTAAAGCAGACATTG
SEQ ID 1226	AGCAGACATTGCATTCTG
SEQ ID 1227	GCAGACATTGCATTCTGA
SEQ ID 1228	GCTTTAATATTGGCAGCG
SEQ ID 1229	TATTGGGCAGCGCGATT

SEQ ID 1230	TTTTGTTGGAAAAGTGGCT
SEQ ID 1231	AAGTGGCTCTAATGTTGGG
SEQ ID 1232	AGTGGCTCTAATGTTGGGA
SEQ ID 1233	GTGGCTCTAATGTTGGGAA
SEQ ID 1234	TGTTGGGAATTGGAACAGA
SEQ ID 1235	TTGGAACAGAAGGACCACA
SEQ ID 1236	CAGAAGGACCACATGTGGG
SEQ ID 1237	GGACCACATGTGGGCCTTG
SEQ ID 1238	GCCAGTGAACATCCCAAAA
SEQ ID 1239	AACTTTACATCAGCCAAAG
SEQ ID 1240	ACTTTACATCAGCCAAAGA
SEQ ID 1241	CTTTACATCAGCCAAAGAT
SEQ ID 1242	AGGAAGTAGGTTTCAGAGG
SEQ ID 1243	GGAAAGTAGGTTTCAGAGGG
SEQ ID 1244	GTAGGTTTCAGAGGGGGTA
SEQ ID 1245	TTCCAATACAGGAAAAGCC
SEQ ID 1246	TACAGGAAAAGCCTTGAAG
SEQ ID 1247	AAGCCTTGAAGCATACTGC
SEQ ID 1248	AGCCTTGAAGCATACTGCT
SEQ ID 1249	GCCTTGAAGCATACTGCTC
SEQ ID 1250	GCATACTGCTCAGAAATTC
SEQ ID 1251	ATTCTTCACGGTAGATGCT
SEQ ID 1252	TTCTTCACGGTAGATGCTG
SEQ ID 1253	GAAAAGGGATCCCCAAAGT
SEQ ID 1254	AAGGGATCCCCAAAGTGGT
SEQ ID 1255	AGGGATCCCCAAAGTGGTG
SEQ ID 1256	GGGATCCCCAAAGTGGTGG
SEQ ID 1257	AGTGGTGGTGGTATTTATT
SEQ ID 1258	GTGGTGGTGGTATTTATTG
SEQ ID 1259	GCAGGCATTGTGGCCAGAG
SEQ ID 1260	GCCTATCCCTGAAGAACTG
SEQ ID 1261	GAAGTGGGATGGTTCAGG
SEQ ID 1262	CTGGGGATGGTTCAGGATG
SEQ ID 1263	GGCTGTCTGTCGGAATAAT
SEQ ID 1264	TAATGGCTTCTTCTCTTAC
SEQ ID 1265	TGGCTTCTTCTCTTACCAC
SEQ ID 1266	CTGGTTTGGCACCACAAAA
SEQ ID 1267	AATACGTAAAGCCTCTGGT
SEQ ID 1268	ATACGTAAAGCCTCTGGTA
SEQ ID 1269	TACGTAAAGCCTCTGGTAC
SEQ ID 1270	AGCCTCTGGTACAGAAGCT
SEQ ID 1271	GCCTCTGGTACAGAAGCTG
SEQ ID 1272	GCTGTGCACTCATGAACAA
SEQ ID 1273	CAAATGATGTGCAGCAAGA
SEQ ID 1274	ATGATGTGCAGCAAGACCT
SEQ ID 1275	TGATGTGCAGCAAGACCTG
SEQ ID 1276	GACCTGTTATACTCAGTG
SEQ ID 1277	CTCAGTGAACATTGCCTTT
SEQ ID 1278	TTGATGGCTCCAGCAGTGT
SEQ ID 1279	TTTCCGCCTCATGCTTGAA
SEQ ID 1280	TTTGTTCCTCAACATAGCCA
SEQ ID 1281	CATAGCCAAGACTTTTGAA
SEQ ID 1282	GACTTTTGAAATCTCGGAC

SEQ ID 1283	ATCTCGGACATTGGTGCCA
SEQ ID 1284	TCTCGGACATTGGTGCCAA
SEQ ID 1285	GATAGCTGCTGTACAGTTT
SEQ ID 1286	AGAGAATGTCCTAGCTGTC
SEQ ID 1287	GAGAATGTCCTAGCTGTCA
SEQ ID 1288	TGTCCTAGCTGTCATCAGA
SEQ ID 1289	ACATCCGCTATATGAGTGG
SEQ ID 1290	CATCCGCTATATGAGTGGT
SEQ ID 1291	CAGCTACTGGTGATGCCAT
SEQ ID 1292	ATGTGTTTGGCCCTATAAG
SEQ ID 1293	TGTGTTTGGCCCTATAAGG
SEQ ID 1294	GGGAGAGCCCCAACAAGAA
SEQ ID 1295	GAACCTCCTAGTAATTGTC
SEQ ID 1296	CTTCCTAGTAATTGTCACA
SEQ ID 1297	TTGTCACAGATGGGCATGC
SEQ ID 1298	TCACTATCTTCTCTGTTGG
SEQ ID 1299	AGATATGGCTTCTAAACCG
SEQ ID 1300	GATATGGCTTCTAAACCGA
SEQ ID 1301	ACCGAAGGAGTCTCATGCT
SEQ ID 1302	CCGAAGGAGTCTCATGCTT
SEQ ID 1303	GGAGTCTCATGCTTTCTTC
SEQ ID 1304	GAGAGTTCACAGGATTAGA
SEQ ID 1305	CCAATTGTTTCTGATGTCA
SEQ ID 1306	TTGTTTCTGATGTGCATCAG
SEQ ID 1307	TCCAGCAATAATGGTAAC

ATP1A1

SEQ ID 1308	GGCAATGGACCTATGAGCA
SEQ ID 1309	TGGACCTATGAGCAGAGGA
SEQ ID 1310	GGGGGTTGGACGTGATAAG
SEQ ID 1311	GTATGAGCCTGCAGCTGTT
SEQ ID 1312	CAAGGTGATAAAAAGGGCA
SEQ ID 1313	GGTGATAAAAAGGGCAAAA
SEQ ID 1314	AAAGGGCAAAAAGGGCAAAA
SEQ ID 1315	AAGGGCAAAAAGGGCAAAA
SEQ ID 1316	AGGGCAAAAAGGGCAAAA
SEQ ID 1317	GGGCAAAAAGGGCAAAAA
SEQ ID 1318	AAAGGGCAAAAAGACAGG
SEQ ID 1319	AAGGGCAAAAAGACAGGG
SEQ ID 1320	AGGGCAAAAAGACAGGGA
SEQ ID 1321	GGGCAAAAAGACAGGGAC
SEQ ID 1322	AAAAGACAGGGACATGGAT
SEQ ID 1323	AAAGACAGGGACATGGATG
SEQ ID 1324	AAGACAGGGACATGGATGA
SEQ ID 1325	AGACAGGGACATGGATGAA
SEQ ID 1326	GACAGGGACATGGATGAAC
SEQ ID 1327	GAAGTTTCTATGGATGATC
SEQ ID 1328	ACTTAGCCTTGATGAACTT
SEQ ID 1329	CTTAGCCTTGATGAACTTC
SEQ ID 1330	ATATGGAACAGACTTGAGC
SEQ ID 1331	TATGGAACAGACTTGAGCC
SEQ ID 1332	CAGACTTGAGCCGGGGATT
SEQ ID 1333	CATCTGCTCGTGCAGCTGA

SEQ ID 1334	TGGATCAAGTTTTGTCGGC	SEQ ID 1387	ACGCATGGCAAGGAAAAAC
SEQ ID 1335	GTTTTGTCGGCAGCTCTTT	SEQ ID 1388	CGCATGGCAAGGAAAAACT
SEQ ID 1336	TGTTACTGTGGATTGGAGC	SEQ ID 1389	GGAAAACTGCTTAGTGAA
SEQ ID 1337	GCTGCTACAGAAGAGGAAC	SEQ ID 1390	AAACTGCTTAGTGAAGAAC
SEQ ID 1338	GAGGAACCTCAAAACGATA	SEQ ID 1391	AACTGCTTAGTGAAGAACT
SEQ ID 1339	CCTCAAAACGATAATCTGT	SEQ ID 1392	ACTGCTTAGTGAAGAACTT
SEQ ID 1340	AACGATAATCTGTACCTGG	SEQ ID 1393	CTGCTTAGTGAAGAACTTA
SEQ ID 1341	ACGATAATCTGTACCTGGG	SEQ ID 1394	GAACTTAGAAGCTGTGGAG
SEQ ID 1342	CGATAATCTGTACCTGGGT	SEQ ID 1395	CTTAGAAGCTGTGGAGACC
SEQ ID 1343	TCTGTACCTGGGTGTGGTG	SEQ ID 1396	GCTGTGGAGACCTTGGGGT
SEQ ID 1344	TCATAACTGGTTGCTTCTC	SEQ ID 1397	AACTGGAACCTCTGACTCAG
SEQ ID 1345	CTGGTTGCTTCTCCTACTA	SEQ ID 1398	ACTGGAACCTCTGACTCAGA
SEQ ID 1346	GTTCAAAGATCATGGAATC	SEQ ID 1399	CTGGAACCTCTGACTCAGAA
SEQ ID 1347	AGATCATGGAATCCTTCAA	SEQ ID 1400	CTCTGACTCAGAACCGGAT
SEQ ID 1348	GATCATGGAATCCTTCAA	SEQ ID 1401	TCAAATCCATGAAGCTGAT
SEQ ID 1349	TCCTTCAAAAACATGGTCC	SEQ ID 1402	ATCCATGAAGCTGATACGA
SEQ ID 1350	AAACATGGTCCCTCAGCAA	SEQ ID 1403	TCCATGAAGCTGATACGAC
SEQ ID 1351	AACATGGTCCCTCAGCAAG	SEQ ID 1404	GCTGATACGACAGAGAATC
SEQ ID 1352	ACATGGTCCCTCAGCAAGC	SEQ ID 1405	TCAGAGTGGTGTCTCTTTT
SEQ ID 1353	CATGGTCCCTCAGCAAGCC	SEQ ID 1406	GACTTCAGCTACCTGGCTT
SEQ ID 1354	GCCCTTGTGATTGAAATG	SEQ ID 1407	TTGCAGGTCTTTGTAACAG
SEQ ID 1355	ATGGTGAGAAAATGAGCAT	SEQ ID 1408	CAGGGCAGTGTTCAGGCT
SEQ ID 1356	TGGTGAGAAAATGAGCATA	SEQ ID 1409	CCAGGAAAACCTACCTATT
SEQ ID 1357	AATGAGCATAAATGCGGAG	SEQ ID 1410	AACCTACCTATTCTTAAGC
SEQ ID 1358	ATGAGCATAAATGCGGAGG	SEQ ID 1411	ACCTACCTATTCTTAAGCG
SEQ ID 1359	TGAGCATAAATGCGGAGGA	SEQ ID 1412	CCTACCTATTCTTAAGCGG
SEQ ID 1360	ATGCGGAGGAAGTTGTGGT	SEQ ID 1413	GCGGGCAGTTGCAGGAGAT
SEQ ID 1361	TGCGGAGGAAGTTGTGGT	SEQ ID 1414	AGTGCATAGAGCTGTGCTG
SEQ ID 1362	GTTGTGGTTGGGGATCTGG	SEQ ID 1415	GTGCATAGAGCTGTGCTGT
SEQ ID 1363	GTAAAAGGAGGAGACCGAA	SEQ ID 1416	GGAGATGAGAGAAAGATAC
SEQ ID 1364	AAGGAGGAGACCGAATTCC	SEQ ID 1417	AGATACGCCAAAATCGTCG
SEQ ID 1365	AGGAGGAGACCGAATTCC	SEQ ID 1418	GATACGCCAAAATCGTCGA
SEQ ID 1366	GGAGGAGACCGAATTCC	SEQ ID 1419	AATCGTCGAGATACCCCTC
SEQ ID 1367	TTCCTGCTGACCTCAGAAT	SEQ ID 1420	ATCGTCGAGATACCCCTCA
SEQ ID 1368	TCATATCTGCAAATGGCTG	SEQ ID 1421	TCGTCGAGATACCCCTCAA
SEQ ID 1369	ATGGCTGCAAGGTGGATAA	SEQ ID 1422	CTCCACCAACAAGTACCAG
SEQ ID 1370	TGGCTGCAAGGTGGATAAC	SEQ ID 1423	CAAGTACCAGTTGTCTATT
SEQ ID 1371	GGTGGATAACTCCTCGCTC	SEQ ID 1424	GTACCAGTTGTCTATTAT
SEQ ID 1372	CTCCTCGCTCACTGGTGAA	SEQ ID 1425	GAACCCCAACACATCGGAG
SEQ ID 1373	TCAGAACCCAGACTAGGT	SEQ ID 1426	CACATCGGAGCCCAACAC
SEQ ID 1374	CCCCAGACTAGGTCTCCAG	SEQ ID 1427	CACCTGTTGGTGATGAAGG
SEQ ID 1375	ATGAAAACCCCTGGAGAC	SEQ ID 1428	AGGATCCTAGACCGTTGCA
SEQ ID 1376	TGAAAACCCCTGGAGACG	SEQ ID 1429	GGATCCTAGACCGTTGCAG
SEQ ID 1377	AACCCCTGGAGACGAGGA	SEQ ID 1430	AGACGCCTTTCAGAACGCC
SEQ ID 1378	ACCCCTGGAGACGAGGAA	SEQ ID 1431	GACGCCTTTCAGAACGCCT
SEQ ID 1379	CATTGCCTTCTTTCAACC	SEQ ID 1432	CGCCTATTGGAGCTGGGG
SEQ ID 1380	CCAATTGTGTTGAAGGCAC	SEQ ID 1433	CGAGTCCTAGGTTCTGCC
SEQ ID 1381	TTGTGTTGAAGGCACCGCA	SEQ ID 1434	CAGTTTCTGAAGGGTTCC
SEQ ID 1382	GGCACCGCACGTGGTATTG	SEQ ID 1435	GGGTTCCAGTTTGACACTG
SEQ ID 1383	GAATTGCCACACTTGCTTC	SEQ ID 1436	TTTCCCTATCGATAATCTG
SEQ ID 1384	TTGCCACACTTGCTTCTGG	SEQ ID 1437	TCTGTGCTTTGTTGGGCTC
SEQ ID 1385	TGTGCCGGAAGGTTTGCTG	SEQ ID 1438	ATGTGCAAGTGCTGGAATT
SEQ ID 1386	GGTTTGCTGGCCACTGTCA	SEQ ID 1439	TGTCGAAGTGCTGGAATTA

SEQ ID 1440	GTGCTGGAATTAAGGTCAT
SEQ ID 1441	TTAAGGTCATCATGGTCAC
SEQ ID 1442	GGTCATCATGGTCACAGGA
SEQ ID 1443	TCACAGCTAAAGCTATTGC
SEQ ID 1444	AGCTATTGCCAAAGGTGTG
SEQ ID 1445	GCTATTGCCAAAGGTGTGG
SEQ ID 1446	AGGTGTGGGCATCATCTCA
SEQ ID 1447	GGTGTGGGCATCATCTCAG
SEQ ID 1448	GGCAATGAGACCGTGAAG
SEQ ID 1449	TGAGACCGTGAAGACATT
SEQ ID 1450	GACATTGCTGCCCGCCTCA
SEQ ID 1451	CATCCCAGTCAGCCAGGTG
SEQ ID 1452	AGGACATGACCTCCGAGCA
SEQ ID 1453	GGACATGACCTCCGAGCAG
SEQ ID 1454	GTACCACACTGAGATAGTG
SEQ ID 1455	GCTCATCATTGTGGAAGGC
SEQ ID 1456	GGCTGCCAAAGACAGGGTG
SEQ ID 1457	AGACAGGGTGCTATCGTGG
SEQ ID 1458	GACAGGGTGCTATCGTGGC
SEQ ID 1459	TGACTCTCCAGCTTTGAAG
SEQ ID 1460	GAAAGCAGACATTGGGGTT
SEQ ID 1461	AGCAGACATTGGGGTTGCT
SEQ ID 1462	GCAGACATTGGGGTTGCTA
SEQ ID 1463	GCAAGCTGCTGACATGATT
SEQ ID 1464	GCTGCTGACATGATTCTTC
SEQ ID 1465	CTTTGCCTCAATTGTGACT
SEQ ID 1466	TTGTGACTGGAGTAGAGGA
SEQ ID 1467	GGTCGTCTGATCTTTGATA
SEQ ID 1468	CTTGAGAAATCCATTGCT
SEQ ID 1469	GAAATCCATTGCTTATACC
SEQ ID 1470	CCAGTAACATTCCCGAGAT
SEQ ID 1471	CATTCCCGAGATCACCCCG
SEQ ID 1472	ACATTCCACTACCACTGGG
SEQ ID 1473	CATTCCACTACCACTGGGG
SEQ ID 1474	GAGACAGCCAGAAATCCC
SEQ ID 1475	ATCCCAAAACAGACAAACT
SEQ ID 1476	TCCCAAAACAGACAACTT
SEQ ID 1477	ACAGACAAACTTGTGAATG
SEQ ID 1478	CAGACAAACTTGTGAATGA
SEQ ID 1479	ACTTGTGAATGAGCGGCTG
SEQ ID 1480	CTTGTGAATGAGCGGCTGA
SEQ ID 1481	TGAGCGGCTGATCAGCATG
SEQ ID 1482	CGGCTTCCTCCCAATTCAC
SEQ ID 1483	TTCACCTGTTGGGCCTCCG
SEQ ID 1484	CGATGTGGAAGACAGCTAC
SEQ ID 1485	GACAGCTACGGGCAGCAGT
SEQ ID 1486	AATCGTGGAGTTCACCTGC
SEQ ID 1487	ATCGTGGAGTTCACCTGCC
SEQ ID 1488	TCGTGGAGTTCACCTGCCA
SEQ ID 1489	GACCAGGAGGAATTCGGTC
SEQ ID 1490	TTCGGTCTTCCAGCAGGGG
SEQ ID 1491	CAAGATCTTGATATTTGGC
SEQ ID 1492	GATCTTGATATTTGGCCTC

SEQ ID 1493	GAGACAGCCCTGGCTGCTT
SEQ ID 1494	TGGGTGTTGCTCTTAGGAT
SEQ ID 1495	ACCTACCTGGTGGTTCTGT
SEQ ID 1496	CCTACCTGGTGGTTCTGTG
SEQ ID 1497	GTCAGAAAACATCATCA
SEQ ID 1498	AACTCATCATCAGGCGACG
SEQ ID 1499	ACTCATCATCAGGCGACGC
SEQ ID 1500	CTCATCATCAGGCGACGCC

ATP1A2

SEQ ID 1501	TGGGGGCGGCAAGAAGAAA
SEQ ID 1502	GAAGAAACAGAAGGAGAAG
SEQ ID 1503	GAAACAGAAGGAGAAGGAA
SEQ ID 1504	ACAGAAGGAGAAGGAACTG
SEQ ID 1505	CAGAAGGAGAAGGAACTGG
SEQ ID 1506	GGAGAAGGAACTGGATGAG
SEQ ID 1507	GGAACTGGATGAGCTGAAG
SEQ ID 1508	CTGGATGAGCTGAAGAAGG
SEQ ID 1509	GAAGGAGGTGGCAATGGAT
SEQ ID 1510	GGAGGTGGCAATGGATGAC
SEQ ID 1511	TGGATGACCACAAGCTGTC
SEQ ID 1512	GCTGTCCTTGGATGAGCTG
SEQ ID 1513	ATACCAAGTGGACCTGTCC
SEQ ID 1514	TACCAAGTGGACCTGTCCA
SEQ ID 1515	CCCCTGAGTGGGTCAAGTT
SEQ ID 1516	GTTCTGCCGTGAGCTTTTC
SEQ ID 1517	CCATCCAACGACAATCTAT
SEQ ID 1518	CGACAATCTATATCTGGGT
SEQ ID 1519	TCTATATCTGGGTGTGGTG
SEQ ID 1520	GAGCTCCAAGATCATGGAT
SEQ ID 1521	GATCATGGATTCTTCAAG
SEQ ID 1522	GAACATGGTACCTCAGCAA
SEQ ID 1523	CATGGTACCTCAGCAAGCC
SEQ ID 1524	GATGCAGATCAACGCAGAG
SEQ ID 1525	CGCAGAGGAAGTGGTGGTG
SEQ ID 1526	GGTGGATAACTCATCCTTA
SEQ ID 1527	CTCATCTTAACAGGAGAG
SEQ ID 1528	TATCTGTTTCTTCTCCACC
SEQ ID 1529	CTGTGTTGAAGGCACTGCC
SEQ ID 1530	TGGAGATTGAACACTTCAT
SEQ ID 1531	CACTTCATCCAGCTGATCA
SEQ ID 1532	GCGCATGGCAGCGAAGAAC
SEQ ID 1533	GAAGTGCCTGGTGAAGAAC
SEQ ID 1534	CTGCCTGGTGAAGAACCCTG
SEQ ID 1535	CCAAATCCATGAGGCTGAC
SEQ ID 1536	ATCCATGAGGCTGACACCA
SEQ ID 1537	TCCATGAGGCTGACACCAC
SEQ ID 1538	GATCAGTCTGGGGCCACTT
SEQ ID 1539	ACGATCCCCTACGTGGACG
SEQ ID 1540	TTGCTGGTCTCTGCAACCG
SEQ ID 1541	GGCAGGACAGGAGAACATC
SEQ ID 1542	CATCTCCGTGTCTAAGCGG
SEQ ID 1543	GCGGGACACAGCTGGTGAT

SEQ ID 1544	GTGCATTGAGCTCTCCTGT
SEQ ID 1545	AATGAGAGACAGAAACCCC
SEQ ID 1546	ATGAGAGACAGAAACCCCA
SEQ ID 1547	TGAGAGACAGAAACCCCAA
SEQ ID 1548	ACCCCAAGGTGGCAGAGAT
SEQ ID 1549	CCCCAAGGTGGCAGAGATT
SEQ ID 1550	GGTGGCAGAGATTCTTTTC
SEQ ID 1551	CTCTACCAACAAGTACCAG
SEQ ID 1552	CAAGTACCAGCTGTCTATC
SEQ ID 1553	GTACCAGCTGTCTATCCAC
SEQ ID 1554	GGAGATCCCGCTCGACAAG
SEQ ID 1555	GGAGATGCAAGATGCCTTT
SEQ ID 1556	GATGCCTTTCAAATGCCT
SEQ ID 1557	AATGCCTACATGGAGCTGG
SEQ ID 1558	ATGCCTACATGGAGCTGGG
SEQ ID 1559	TGCCTACATGGAGCTGGGG
SEQ ID 1560	CTGAATCTGCCATCTGGAA
SEQ ID 1561	TCTGCCATCTGGAAAGTTT
SEQ ID 1562	AGTTTCCTCGGGGCTTCAA
SEQ ID 1563	GTTTCCTCGGGGCTTCAA
SEQ ID 1564	ATTCGACACGGATGAGCTG
SEQ ID 1565	TTCGACACGGATGAGCTGA
SEQ ID 1566	CTTTCCACGGAGAAGCTT
SEQ ID 1567	GCTTTGCTTTGTGGGGCTC
SEQ ID 1568	GCGCAGGCATCAAGGTGAT
SEQ ID 1569	GGTGATCATGGTAACCGGG
SEQ ID 1570	CCGGGGATCACCTATCAC
SEQ ID 1571	GGCCATTGCCAAAGGCGTG
SEQ ID 1572	AGGCGTGGGCATCATATCA
SEQ ID 1573	GGCGTGGGCATCATATCAG
SEQ ID 1574	CGAGACTGTGGAGGACATT
SEQ ID 1575	CATTCCCATGAGTCAAGTC
SEQ ID 1576	GTCAACCCAGAGAAGCCA
SEQ ID 1577	CCCCAGAGAAGCCAAGGCA
SEQ ID 1578	GGACATGACATCGGAGCAG
SEQ ID 1579	GAACCACACAGAGATCGTC
SEQ ID 1580	CCACACAGAGATCGTCTTT
SEQ ID 1581	CGTCTCCCAGCAGAAGCT
SEQ ID 1582	GCTCATCATTGTGGAGGGA
SEQ ID 1583	CGACTCCCCTGCATTGAAG
SEQ ID 1584	GAAGGCTGACATTGGCATT
SEQ ID 1585	GGCTGACATTGGCATTGCC
SEQ ID 1586	GCAGGCAGCCGACATGATC
SEQ ID 1587	CTTTGCCTCCATCGTCACG
SEQ ID 1588	CTTGAAGAAATCCATCGCC
SEQ ID 1589	GAAATCCATCGCCTACACC
SEQ ID 1590	ATCCATCGCCTACACCCTG
SEQ ID 1591	TCCATCGCCTACACCCTGA
SEQ ID 1592	ACTCCAGACGGACAAGCT
SEQ ID 1593	CTCCAGACGGACAAGCTG
SEQ ID 1594	GCTGGTGAATGAGAGGCTC
SEQ ID 1595	TGAGAGGCTCATCAGCATG
SEQ ID 1596	CGGTTTCCTGCCATCACGG

SEQ ID 1597	TCCGCCTCGACTGGGATGA
SEQ ID 1598	TGATCTGGAGGACAGCTAT
SEQ ID 1599	GGTGGTGGAGTTCACGTGC
SEQ ID 1600	CTCAGTCTTCCAGCAGGGC
SEQ ID 1601	CAAGATCCTGATTTTTGGG
SEQ ID 1602	GATCCTGATTTTTGGGCTC
SEQ ID 1603	AGTCACCTGGTGGTTCTGC
SEQ ID 1604	GTCACCTGGTGGTTCTGCG
SEQ ID 1605	AGCTCATCCTGCGGCGGTA
SEQ ID 1606	GCTCATCCTGCGGCGGTAT

ATP1A3

SEQ ID 1607	GATGGGGGACAAGAAAGAT
SEQ ID 1608	GAAAGATGACAAGGACTCA
SEQ ID 1609	AGATGACAAGGACTCACCC
SEQ ID 1610	GATGACAAGGACTCACCCA
SEQ ID 1611	GGACTCACCAAGAAGAAC
SEQ ID 1612	GAAGAACAAGGGCAAGGAG
SEQ ID 1613	GAACAAGGGCAAGGAGCGC
SEQ ID 1614	GAAGGAGGTGGCTATGACA
SEQ ID 1615	GGAGGTGGCTATGACAGAG
SEQ ID 1616	GATGTCAGTGGAAAGAGGTC
SEQ ID 1617	GAGGTCTGCCGGAATACA
SEQ ID 1618	ATACAACACAGACTGTGTG
SEQ ID 1619	TACAACACAGACTGTGTGC
SEQ ID 1620	CACAGACTGTGTGCAGGGT
SEQ ID 1621	GTTTTGCCGGCAGCTCTTC
SEQ ID 1622	CCTGTACCTGGGCATCGTG
SEQ ID 1623	GAGCTCCAAGATCATGGAG
SEQ ID 1624	GATCATGGAGTCCCTCAAG
SEQ ID 1625	GAACATGGTGCCCCAGCAA
SEQ ID 1626	GGTGAGAAGATGCAGGTGA
SEQ ID 1627	GATGCAGGTGAACGCTGAG
SEQ ID 1628	GGTGGACAACTCCTCCCTG
SEQ ID 1629	CTCCTCCCTGACTGGCGAA
SEQ ID 1630	CCCCTTGGAGACTCGGAAC
SEQ ID 1631	CATCACCTTCTTTCCACC
SEQ ID 1632	CTGTGTGGAAGGCACGGCT
SEQ ID 1633	TGTCCAGAGGGTCTGCTG
SEQ ID 1634	GAAGTGCCTGGTGAAGAAC
SEQ ID 1635	CTGCCTGGTGAAGAACCCTG
SEQ ID 1636	GAACCTGGAGGCTGTAGAA
SEQ ID 1637	CCTGGAGGCTGTAGAAACC
SEQ ID 1638	GACAGGGACCCCTCACTCAG
SEQ ID 1639	CCAGATCCACGAGGCTGAC
SEQ ID 1640	GAGTTCGCACACCTGGGTG
SEQ ID 1641	TCGCGCTGTCTTCAAGGGT
SEQ ID 1642	GGGTGGTCAGGACAACATC
SEQ ID 1643	CATCCCTGTGCTCAAGAGG
SEQ ID 1644	GAGGGATGTGGCTGGGGAT
SEQ ID 1645	GTGCATCGAGCTGTCTCT
SEQ ID 1646	GCTGATGCGTGAACGCAAC
SEQ ID 1647	CGCAACAAGAAAGTGGCTG

SEQ ID 1648	CAAGAAAGTGGCTGAGATT
SEQ ID 1649	GAAAGTGGCTGAGATTCCC
SEQ ID 1650	AGTGGCTGAGATTCCCTTC
SEQ ID 1651	GTGGCTGAGATTCCCTTCA
SEQ ID 1652	TTCCACCAACAAATACCAG
SEQ ID 1653	CAAATACCAGCTCTCCATC
SEQ ID 1654	ATACCAGCTCTCCATCCAT
SEQ ID 1655	TACCAGCTCTCCATCCATG
SEQ ID 1656	CGACAACCGATACCTGCTG
SEQ ID 1657	CCGATACCTGCTGGTGATG
SEQ ID 1658	ATGAAGGAGGCCTTCCAGA
SEQ ID 1659	TGAAGGAGGCCTTCCAGAA
SEQ ID 1660	GGAGGCCTTCCAGAATGCC
SEQ ID 1661	TGCCTACCTTGAGCTCGGT
SEQ ID 1662	GGGCTTTGCCCTTCGACTGT
SEQ ID 1663	CTTCACCACGGACAACCTC
SEQ ID 1664	CCTCTGCTTTGTGGGCCTC
SEQ ID 1665	GGTCATCATGTCACCGGC
SEQ ID 1666	GGCCATTGCCAAGGGGTGTG
SEQ ID 1667	GGGTGTGGGCATCATCTCT
SEQ ID 1668	CGAGACTGTGGAGGACATC
SEQ ID 1669	CATTCCCGTCAGCCAGGTT
SEQ ID 1670	GGACTTCACCTCCGAGCAA
SEQ ID 1671	ATCGACGAGATCCTGCAGA
SEQ ID 1672	TCGACGAGATCCTGCAGAA
SEQ ID 1673	TCACACCGAGATCGTCTTC
SEQ ID 1674	GCTCATCATTGTGGAGGGC
SEQ ID 1675	TTGTGGCTGTGACCGGGGA
SEQ ID 1676	GAAGGCCGACATTGGGGTG
SEQ ID 1677	GCAGGCAGCTGACATGATC
SEQ ID 1678	CTTTGCCTCCATCGTCACA
SEQ ID 1679	CCTAAAGAAGTCCATTGCC
SEQ ID 1680	AGAAGTCCATTGCCTACAC
SEQ ID 1681	GAAGTCCATTGCCTACACC
SEQ ID 1682	GTCCATTGCCTACACCCTG
SEQ ID 1683	TATCCCGGAGATCACGCC
SEQ ID 1684	AGCGACATCATGAAGAGAC
SEQ ID 1685	GCGACATCATGAAGAGACA
SEQ ID 1686	CCCGCGGACGGACAAATTG
SEQ ID 1687	ATTGGTCAATGAGAGACTC
SEQ ID 1688	TTGGTCAATGAGAGACTCA
SEQ ID 1689	TGAGAGACTCATCAGCATG
SEQ ID 1690	TGATCCAGGCTCTCGGTGG
SEQ ID 1691	AATGGCTTCTTGCCCGGCA
SEQ ID 1692	ATGGCTTCTTGCCCGGCAA
SEQ ID 1693	TGGCTTCTTGCCCGGCAAC
SEQ ID 1694	TGACCTGGAAGACAGTTAC
SEQ ID 1695	GACAGTTACGGGCAGCAGT
SEQ ID 1696	GGTGGTGGAGTTCACCTGC
SEQ ID 1697	GAACAAGATCCTGATCTTC
SEQ ID 1698	CAAGATCCTGATCTTCGGG
SEQ ID 1699	GATCCTGATCTTCGGGCTG
SEQ ID 1700	GCCCAGCTGGTGGTCTGT

SEQ ID 1701	ATCCGCAAACCTCATCCTGC
SEQ ID 1702	TCCGCAAACCTCATCCTGCG
SEQ ID 1703	ACTCATCCTGCGCAGGAAC
SEQ ID 1704	CTCATCCTGCGCAGGAACC
SEQ ID 1705	GGAAACCTACTACTGACCT

ATP1B1	
SEQ ID 1706	AAATTAAATTTTAAGTGAC
SEQ ID 1707	AATTAAATTTTAAGTGACA
SEQ ID 1708	ATTAAATTTTAAGTGACAC
SEQ ID 1709	TAAATTTTAAGTGACACT
SEQ ID 1710	GAAATTCATCTGGAACCTCA
SEQ ID 1711	ATTCATCTGGAACCTCAGAG
SEQ ID 1712	TTCATCTGGAACCTCAGAGA
SEQ ID 1713	CTCAGAGAAGAAGGAGTTT
SEQ ID 1714	GAAGGAGTTTCTGGGCAGG
SEQ ID 1715	GGAGTTTCTGGGCAGGACC
SEQ ID 1716	GATCCTTCTATTCTACGTA
SEQ ID 1717	TATTTTATGGCTGCCTGGC
SEQ ID 1718	CCATCCAAGTGATGCTGCT
SEQ ID 1719	GTGATGCTGCTCACCATCA
SEQ ID 1720	TTTAAGCCCATATCAGG
SEQ ID 1721	GCCCATATCAGGACCGA
SEQ ID 1722	CACAGATTCCTCAGATCCA
SEQ ID 1723	GACTGAAATTTCTTTCTGT
SEQ ID 1724	ATTTCTTTCTGTCTAATG
SEQ ID 1725	TTTCTTTCTGTCTAATGA
SEQ ID 1726	TGATCCCAAGAGCTATGAG
SEQ ID 1727	GAGCTATGAGGCATATGTA
SEQ ID 1728	CATAGTTAGGTTCTTGAA
SEQ ID 1729	AAGTACAAAGATTACGCC
SEQ ID 1730	AGTACAAAGATTACGCCCA
SEQ ID 1731	GTACAAAGATTACGCCAG
SEQ ID 1732	AGATTACGCCAGAGGGAT
SEQ ID 1733	GATTACGCCAGAGGGATG
SEQ ID 1734	GATTGTGGCGATGTGCCCA
SEQ ID 1735	CCGAAAGAACGAGGAGACT
SEQ ID 1736	AGAACGAGGAGACTTTAAT
SEQ ID 1737	GAACGAGGAGACTTTAATC
SEQ ID 1738	CGAGGAGACTTTAATCATG
SEQ ID 1739	TCATGAACGAGGAGAGCGA
SEQ ID 1740	CGAGGAGAGCGAAAGGTCT
SEQ ID 1741	AGGTCTGCAGATTCAAGCT
SEQ ID 1742	GGTCTGCAGATTCAAGCTT
SEQ ID 1743	GCTTGAATGGCTGGGAAAT
SEQ ID 1744	TGGCTGGGAAATTGCTCTG
SEQ ID 1745	TGATGAACTTATGGCTAC
SEQ ID 1746	ACTTATGGCTACAAAGAGG
SEQ ID 1747	CTTATGGCTACAAAGAGGG
SEQ ID 1748	AGAGGGCAAACCGTGCATT
SEQ ID 1749	GAGGGCAAACCGTGCATTA
SEQ ID 1750	CCGTGCATTATTATAAAGC
SEQ ID 1751	AGCTCAACCGAGTTCTAGG

SEQ ID 1752	GCTCAACCGAGTTCTAGGC
SEQ ID 1753	CCGAGTTCTAGGCTTCAA
SEQ ID 1754	ACCTAAGCCTCCCAAGAAT
SEQ ID 1755	CCTAAGCCTCCCAAGAATG
SEQ ID 1756	GCCTCCCAAGAATGAGTCC
SEQ ID 1757	GAATGAGTCCTTGGAGACT
SEQ ID 1758	TGAGTCCTTGGAGACTTAC
SEQ ID 1759	GTATAACCCAAATGTCCTT
SEQ ID 1760	CCCAAATGTCCTTCCCGTT
SEQ ID 1761	ATGTCCTTCCCGTTCAGTG
SEQ ID 1762	TGTCCTTCCCGTTCAGTGC
SEQ ID 1763	GCGAGATGAAGATAAGGAT
SEQ ID 1764	GGATAAAGTTGGAAATGTG
SEQ ID 1765	AGTTGGAAATGTGGAGTAT
SEQ ID 1766	GTTGGAAATGTGGAGTATT
SEQ ID 1767	ATGTGGAGTATTTTGGACT
SEQ ID 1768	TGTGGAGTATTTTGGACTG
SEQ ID 1769	CTCCCCTGGTTTTCTCTG
SEQ ID 1770	ACTCCTGCAGCCCCAAATAC
SEQ ID 1771	CTCCTGCAGCCCCAAATACC
SEQ ID 1772	ATACCTGCAGCCCCCTGCTG
SEQ ID 1773	TCTTACCATGGACACTGAA
SEQ ID 1774	ATTCGCATAGAGTGTAAGG
SEQ ID 1775	TTTCGCATAGAGTGTAAGGC
SEQ ID 1776	GGCGTACGGTGAGAACATT
SEQ ID 1777	CATTGGGTACAGTGAGAAA
SEQ ID 1778	AGACCGTTTTTCAGGGACGT
SEQ ID 1779	GACCGTTTTTCAGGGACGTT
SEQ ID 1780	TTGAAGTTAAGAGCTGATC

SEQ ID 1803	CGTGCCTGCCAATTC AACCC
SEQ ID 1804	TTCAACCGGACCCAGCTGG
SEQ ID 1805	GATGAACCGGGTCATCAAC
SEQ ID 1806	CCGGGTCATCAACTTCTAT
SEQ ID 1807	CTTCTATGCAGGAGCAAAC
SEQ ID 1808	ACCAGAGCATGAATGTTAC
SEQ ID 1809	CCAGAGCATGAATGTTACC
SEQ ID 1810	TGTTACCTGTGCTGGGAAG
SEQ ID 1811	GCGAGATGAAGATGCTGAG
SEQ ID 1812	GATGCTGAGAATCTCGGCA
SEQ ID 1813	TCTCGGCAACTTCGTCATG
SEQ ID 1814	CTTCGTCATGTTCCCCGCC
SEQ ID 1815	CGGCAACATCGACCTCATG
SEQ ID 1816	CATCGACCTCATGTACTTC
SEQ ID 1817	AAAGTTCCACGTGAACTAC
SEQ ID 1818	AAGTTCCACGTGAACTACA
SEQ ID 1819	AGTTCCACGTGAACTACAC
SEQ ID 1820	GTTCCACGTGAACTACACA
SEQ ID 1821	CTACACACAGCCCCTGGTG
SEQ ID 1822	GTTCTGAATGTGACCCCC
SEQ ID 1823	TGTGACCCCCAACGTGGAG
SEQ ID 1824	CGTGGAGGTGAATGTAGAA
SEQ ID 1825	TGTAGAATGTGCGATCAAC
SEQ ID 1826	TGTCGCATCAACGCCGCCA
SEQ ID 1827	CATCGCCACAGACGATGAG
SEQ ID 1828	ACTCCGCATCAACAAAACC
SEQ ID 1829	CTCCGCATCAACAAAACCT

ATP1B2	
SEQ ID 1781	GATGGTCATCCAGAAAGAG
SEQ ID 1782	AGAGAAGAAGAGCTGCGGG
SEQ ID 1783	GAGAAGAAGAGCTGCGGGC
SEQ ID 1784	GGAGTTCGTGTGGAACCCG
SEQ ID 1785	CCCGAGGACGCACCAAGTTT
SEQ ID 1786	GACTGAGAACCTTGATGTC
SEQ ID 1787	CCTTGATGTCATTGTCAAT
SEQ ID 1788	TGTCAGTGACACTGAAAGC
SEQ ID 1789	AGCTGGGACCAGCATGTTT
SEQ ID 1790	GCTGGGACCAGCATGTTCA
SEQ ID 1791	GCTCAACAAGTTCTTGGAG
SEQ ID 1792	CAAGTTCTTGGAGCCTTAC
SEQ ID 1793	GTTCTTGGAGCCTTACAAC
SEQ ID 1794	CGACTCTATCCAAGCCCAA
SEQ ID 1795	GCCCCAAAAGATGATGTCT
SEQ ID 1796	AAGAATGATGTCTGCCGCC
SEQ ID 1797	AGAATGATGTCTGCCGCC
SEQ ID 1798	GAATGATGTCTGCCGCCCT
SEQ ID 1799	CAGCCAGATAATGGAGTCC
SEQ ID 1800	TGGAGTCCTCAACTACCCC
SEQ ID 1801	CTACCCCAAACGTGCCTGC
SEQ ID 1802	ACGTGCCTGCCAATTC AAC

Figura 3

