

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 639 066**

51 Int. Cl.:

C12N 15/113 (2010.01)

A61K 31/7115 (2006.01)

A61K 31/712 (2006.01)

A61K 31/7125 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.04.2013 PCT/NL2013/050306**

87 Fecha y número de publicación internacional: **31.10.2013 WO13162363**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.04.2013 E 13720617 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.06.2017 EP 2841578**

54 Título: **Oligonucleótidos de modulación de ARN con características mejoradas para el tratamiento de trastornos neuromusculares**

30 Prioridad:

23.04.2012 US 201261636914 P

23.04.2012 EP 12165139

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

25.10.2017

73 Titular/es:

BIOMARIN TECHNOLOGIES B.V. (100.0%)

J.H. Oortweg 21

2333 CH Leiden, NL

72 Inventor/es:

DE VISSER, PETER CHRISTIAN y

MULDERS, SUSAN ALLEGONDA MARIA

74 Agente/Representante:

TOMAS GIL, Tesifonte Enrique

ES 2 639 066 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

Oligonucleótidos de modulación de ARN con características mejoradas para el tratamiento de trastornos neuromusculares

5

Campo

[0001] La invención se refiere al campo de la genética humana, más específicamente, a trastornos neuromusculares.

10 La invención en particular se refiere al uso de oligonucleótidos antisentido (AON) con características mejoradas que aumentan la aplicabilidad clínica como se ha definido aquí.

Antecedentes de la invención

15 [0002] Las enfermedades neuromusculares se caracterizan por el funcionamiento perjudicado de los músculos debido a una patología muscular o nerviosa (miopatías y neuropatías).

Las neuropatías se caracterizan por la neurodegeneración y el control nervioso perjudicado que lleva a problemas con el movimiento, espasticidad o parálisis.

20 Los ejemplos incluyen la enfermedad de Huntington (HD), diferentes tipos de ataxia espinocerebelar (SCA), ataxia de Friedreich (FA), esclerosis lateral amiotrófica (ALS) y demencia frontotemporal (FTD).

Un subconjunto de neuropatías se provoca por una inestabilidad de repetición de elemento cis.

Por ejemplo, HD se provoca por una expansión de repetición de triplete (CAG)_n en el exón 1 del gen HTT.

La expansión de estos repetidores produce la expansión de una extensión de glutamina en el extremo N-terminal de la proteína de huntingtina citoplásmica 348 kDa.

25 La huntingtina tiene una secuencia característica de 6 a 29 residuos de aminoácidos de glutamina en la forma normal; la huntingtina mutada que causa la enfermedad tiene más de 38 residuos.

La expresión continua de moléculas de huntingtina mutante en células neuronales produce la formación de depósitos de proteína grandes que finalmente dan lugar a una muerte celular, especialmente, en los lóbulos frontales y los ganglios basales (principalmente en el núcleo caudado).

30 La gravedad de la enfermedad es proporcional generalmente al número de residuos extra.

AON específicamente tienen como objetivo los repetidores CAG expandidos (tal como PS57 (CUG)₇ como un ARN 2'-O-metil fosforotioato; SEQ ID NO:1 Evers et al.) se pueden aplicar para reducir eficazmente la transcripción de huntingtina mutante y niveles de proteína (tóxica) en células derivadas de paciente HD.

35 Para el tratamiento de neuropatías, los AON administrados sistémicamente necesitan pasar la barrera hematoencefálica.

Así, hay una necesidad de optimización de oligoquímica que permite y/o exhibe la administración cerebral mejorada.

40 [0003] Las miopatías incluyen distrofias musculares genéticas que se caracterizan por la debilidad progresiva y degeneración de esqueleto, corazón y/o músculo liso.

[0004] Los ejemplos de miopatías son distrofia muscular de Duchenne, tipo de distrofia (DMD) miotónica 1 (DM1) y tipo de distrofia miotónica 2 (DM2).

45 DM1 y DM2 están ambas también provocadas por la inestabilidad de repetición de elemento cis; DM1 por una expansión de repetición de trinucleótido CTG)_n en la 3' región no codificante de exón 15 en el gen DMPK y DM2 por una expansión de repetición de tetranucleótido (CCTG)_n en el gen DM2/ZNF9.

También aquí, AON específicamente que tiene como objetivo los repetidores expandidos, tal como PS58, (CAG)₇, un ARN 2'-O-metil fosforotioato para DM1 (Mulders et al.), han sido mostrados para inducir eficazmente la degradación específica de los transcritos de repetición expandidos (tóxicos).

50 A diferencia de DMD donde el defecto genético se asocia con la permeabilidad aumentada de las membranas de fibra muscular y absorción por este mejoradas para compuestos pequeños como AON, para otras miopatías una distribución de AON al tejido muscular es esencial para obtener un efecto terapéutico.

Así, también aquí hay una necesidad de optimización de oligoquímica que permite y/o exhibe una administración muscular mejorada.

55

[0005] Las características particulares de una química elegida al menos en parte afectan a la administración de un AON a la transcripción diana: vía de administración, bioestabilidad, biodistribución, distribución de intratejido y absorción y tráfico celular.

60 Además, otra optimización de químico oligonucleótido se concibe para mejorar la afinidad de enlace y estabilidad, mejorar la actividad, mejorar la seguridad y/o para reducir el coste de productos reduciendo la longitud o mejorando la síntesis y/o procedimientos de purificación.

Las modificaciones de sustancia química múltiples se han vuelto generalmente y/o comercialmente disponibles para la comunidad de investigación (tal como ARN 2'-O-metil y pirimidinas 5-sustituidas y 2,6-diaminopurinas), mientras que otros todavía presentan un esfuerzo significativamente sintético de obtener.

Especialmente, los resultados favorables preliminares han sido obtenidos utilizando ARN 2'-O-metil fosforotioato que contiene modificaciones en la pirimidina y bases de purina como se ha identificado aquí.

5 [0006] En conclusión, para mejorar la aplicabilidad terapéutica de AON para tratar la inestabilidad de repetición de elemento cis humano asociada a trastornos genéticos como se ha ejemplificado aquí, hay una necesidad de AON con otras características mejoradas.

Descripción

10 Oligonucleótido

[0007] En un primer aspecto, la divulgación proporciona un oligonucleótido que comprende residuos de nucleótido de ARN 2'-O-metil, con un esqueleto donde al menos una fracción de fosfato se sustituye por una fracción de fosforotioato y que comprende una o más 5-metilpirimidina y/o una o más bases 2,6-diaminopurina; o un oligonucleótido de la invención que consiste en residuos de nucleótido de ARN 2'-O-metil y con un esqueleto donde todas las fracciones de fosfato se sustituyen por fracciones de fosforotioato y que tienen una secuencia de base que consiste en (XYG)₇ donde cada X es 5-metilcitosina y cada Y es uracilo (SEQ ID NO:70), preferiblemente, para uso como un medicamento para tratar la inestabilidad de repetición de elemento cis humano asociada a trastornos genéticos.

20 En este contexto, "esqueleto" se utiliza para identificar la cadena de anillos de ribosa alternantes y enlaces de internucleósido, a los que las nucleobases se fijan.

El término "conexión" se usa para la conexión entre dos unidades de ribosa (es decir "enlace internucleósido"), que es generalmente una fracción de fosfato.

25 Así, un oligonucleótido con 10 nucleótidos puede contener 9 enlaces, que conectan las 10 unidades de ribosa unidas.

Adicionalmente, puede haber una o más conexión(es) última(s) presentes a uno o ambos lados del oligonucleótido, que están solo conectadas a un nucleótido.

Los términos "conexión" y "enlace internucleósido" también significan que indican tal conexión pendiente.

30 Al menos uno de los enlaces en el esqueleto del oligonucleótido según la divulgación consiste en una fracción de fosforotioato, que conecta dos unidades de ribosa.

Así, al menos una de origen natural 3' a 5' fracciones de fosfodiéster presentes en ARN se sustituye por una fracción de fosforotioato.

35 En el contexto de la divulgación e invención, "uno" en cada una de las siguientes expresiones significa "al menos uno": un residuo de nucleótido de ARN 2'-O-metil, un residuo de ARN 2'-O-metil, una fracción de fosforotioato, un residuo de ARN 2'-O-metil fosforotioato, una base de 5-metilpirimidina, una base de 5-metilcitosina, una base 5-metiluracilo, una base de timina, una base 2,6-diaminopurina.

[0008] Preferiblemente, el oligonucleótido según la divulgación es un oligonucleótido con menos de 37 nucleótidos.

40 Dicho oligonucleótido puede tener 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 o 36 nucleótidos.

Tal oligonucleótido también se puede identificar como un oligonucleótido que tiene de 12 a 36 nucleótidos.

45 Por consiguiente, un oligonucleótido de la divulgación, que comprende un residuo de nucleótido de ARN 2'-O-metil con un esqueleto donde al menos una fracción de fosfato se sustituye por una fracción de fosforotioato, comprende menos de 37 nucleótidos (es decir, este comprende 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 o 36 nucleótidos) y una 5-metilpirimidina y/o una base 2,6-diaminopurina.

50 Por consiguiente, un oligonucleótido de la invención, que consiste en residuos de nucleótido de ARN 2'-O-metil y con un esqueleto donde todas las fracciones de fosfato se sustituyen por fosforotioato y comprende menos de 34 nucleótidos (es decir, comprende 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 o 36 nucleótidos) y una 5-metilpirimidina y/o una base de 2,6-diaminopurina.

[0009] En una forma de realización preferida, el oligonucleótido de la divulgación comprende un residuo de nucleótido de ARN 2'-O-metil fosforotioato o consiste en residuos de nucleótido de ARN 2'-O-metil fosforotioato.

55 Tal oligonucleótido comprende un residuo de ARN 2'-O-metil, que se conecta a través de una conexión de fosforotioato al nucleótido siguiente en la secuencia.

Este nucleótido siguiente puede ser, pero no necesariamente, otro residuo de nucleótido de ARN 2'-O-metil fosforotioato.

60 Alternativamente, tal oligonucleótido consiste en residuos de nucleótido de ARN 2'-O-metil fosforotioato, donde todos los nucleótidos comprenden una fracción 2'-O-metil y una fracción de fosforotioato.

Preferiblemente, tal oligonucleótido consiste en residuos de nucleótido de ARN 2'-O-metil fosforotioato.

Tal química se conoce por la persona experta.

65 En toda la aplicación, un oligonucleótido que comprende un residuo de ARN 2'-O-metil y una conexión de fosforotioato se puede sustituir por un oligonucleótido que comprende un residuo de nucleótido de ARN 2'-O-metil fosforotioato o un oligonucleótido que comprende un residuo de ARN 2'-O-metil fosforotioato.

En toda la aplicación, un oligonucleótido que consiste en residuos de ARN 2'-O-metil enlazados por o conectados a través de enlaces fosforotioato o un oligonucleótido que consiste en residuos de nucleótido de ARN 2'-O-metil fosforotioato se puede sustituir por un oligonucleótido que consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato.

5 [0010] Además, un oligonucleótido de la invención comprende al menos una modificación de base que aumenta la afinidad de enlace a cadenas diana, aumenta la temperatura de fusión del dúplex resultante de dicho oligonucleótido con su diana y/o reduce los efectos inmunoestimuladores, y/o aumenta la bioestabilidad, y/o mejora la biodistribución y/o distribución de intratejido, y/o absorción y tráfico celular.

10 En una forma de realización, un oligonucleótido de la invención comprende una 5-metilpirimidina y/o una base 2,6-diaminopurina.

Una base de 5-metilpirimidina se selecciona de una 5-metilcitosina y/o un 5-metiluracilo y/o una timina, donde la timina es idéntica a 5-metiluracilo.

15 Donde un oligonucleótido de la divulgación tiene dos o más tales modificaciones de base, dichas modificaciones de base pueden ser idénticas, por ejemplo todas tales bases modificadas en el oligonucleótido son 5-metilcitosina o dichas modificaciones de base pueden ser combinaciones de diferentes modificaciones de base, por ejemplo, el oligonucleótido puede tener una o más 5-metilcitosinas y uno o más 5-metiluracilos.

20 En una forma de realización preferida, un oligonucleótido de la divulgación (es decir, un oligonucleótido que comprende residuos de nucleótido de ARN 2'-O-metil, con un esqueleto donde al menos una fracción de fosfato se sustituye por una fracción de fosforotioato y que comprende una o más 5-metilpirimidina y/o una o más bases de 2,6-diaminopurina; o un oligonucleótido de la invención que consiste en residuos de nucleótido de ARN 2'-O-metil y que tiene un esqueleto donde todas fracciones de fosfato se sustituyen por fracciones de fosforotioato, y que comprende uno o más 5-metilpirimidina y/o una o más bases de 2,6-diaminopurina) es de manera que este no comprende un 2'-deoxi 2'-fluoro nucleótido (es decir 2'-deoxi 2'-fluoro-adenosina, -guanosina, -uridina y/o -citidina).

25 Tal oligonucleótido que comprende un 2'-fluoro (2'-F) nucleótido se ha mostrado que es capaz de reclutar el factor de unión intensificador de interleucina 2 y 3 (ILF2/3) y así es capaz de inducir el exón saltando en el pre-ARNm diana (Rigo F, et al, WO2011/097614).

En la invención actual, el oligonucleótido usado preferiblemente no recluta tales factores y/o el oligonucleótido de la invención no forma heteroduplexes con ARN que son específicamente reconocidos por el ILF2/3.

30 El mecanismo de acción del oligonucleótido de la presente invención se asume que es diferente de aquel de un oligonucleótido con un 2'-F nucleótido: el oligonucleótido de la invención está previsto que principalmente induzca la degradación específica de los transcritos de repetición expandidos (tóxicos).

[0011] Timina y 5-metiluracilo se pueden intercambiar en todo el documento.

35 En la analogía, la 2,6-diaminopurina es idéntica a 2-aminoadenina y estos términos se pueden intercambiar en todo el documento.

[0012] El término "modificación de base" o "base modificada" como se ha identificado aquí se refiere a la modificación de una base de origen natural en el ARN (es decir, pirimidina o base de purina) o a la síntesis de novo de una base.

40 Esta base sintetizada de novo podría ser cualificada como "modificada" en comparación a una base existente.

Un oligonucleótido que comprende una 5-metilcitosina y/o un 5-metiluracilo y/o una base 2,6-diaminopurina significa que al menos una de las nucleobases de citosina de dicho oligonucleótido ha sido modificada por sustitución del protón en la 5-position del anillo de pirimidina con un grupo metilo (es decir, una 5-metilcitosina), y/o que al menos una de las nucleobases de uracilo de dicho oligonucleótido ha sido modificada por sustitución del protón en la 5-position del anillo de pirimidina con un grupo metilo (es decir, un 5-metiluracilo), y/o que al menos una de las nucleobases de adenina de dicho oligonucleótido ha sido modificada por sustitución del protón en la 2-posición con un grupo amino (es decir, una 2,6-diaminopurina), respectivamente.

45 Dentro de este contexto, la expresión "la sustitución de un protón con un grupo metilo en la posición 5 del anillo de pirimidina" se puede sustituir por la expresión "la sustitución de una pirimidina con una 5-metilpirimidina que se refiere solo a uracilo, solo a citosina o ambos.

50 Asimismo, la expresión "la sustitución de un protón con un grupo amino en la posición 2 de una adenina" se puede sustituir por la expresión "la sustitución de una adenina con una 2,6-diaminopurina". Si dicho oligonucleótido comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o más citosinas, uracilos y/o adeninas, al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o más citosinas, uracilos y/o adeninas respectivamente han sido modificados de esta manera.

55 Preferiblemente, todas las citosinas, uracilos y/o adeninas han sido modificados de esta manera o sustituidos por 5-metilcitosina, 5-metiluracilo y/o 2,6-diaminopurina, respectivamente.

No es necesario decir que el AON de la divulgación e invención podría solo aplicarse a oligonucleótidos que comprenden al menos una citosina, uracilo o adenina, respectivamente, en su secuencia.

60 [0013] Descubrimos que la presencia de una 5-metilcitosina, 5-metiluracilo y/o un 2,6-diaminopurina en un oligonucleótido de la invención tiene un efecto positivo en al menos uno de los parámetros o una mejora de al menos un parámetro de dichos oligonucleótidos.

65 En este contexto, los parámetros pueden incluir: afinidad de enlace y/o cinética, actividad de silenciamiento, bioestabilidad, distribución de (intratejido), absorción y/o tráfico celular, y/o inmunogenicidad de dicho oligonucleótido, como se ha explicado debajo.

[0014] La afinidad de enlace y cinética dependen de las propiedades termodinámicas del AON.

Estas son al menos en parte determinadas por la temperatura de fusión de dicho oligonucleótido (T_m ; calculada con por ejemplo el calculador de propiedades oligonucleótidas (<http://www.unc.edu/~cail/biotool/oligo/index.html> o <http://eu.idtdna.com/analizador/aplicaciones/OligoAnalyzer/>) para ARN monocatenario utilizando el básico T_m y el modelo vecino más cercano), y/o la energía libre del complejo de exón diana oligonucleótido (usando la versión de estructura de ARN 4.5 o ARN mfold versión 3.5).

Si un T_m aumenta, la actividad de salto de exón aumenta típicamente, pero cuando un T_m es demasiado alta, está previsto que el AON se vuelva menos específico de secuencia.

Un aceptable T_m y energía libre dependen de la secuencia del oligonucleótido.

Por lo tanto, resulta difícil proporcionar rangos preferidos para cada uno de estos parámetros.

[0015] Una actividad de un oligonucleótido de la divulgación e invención es inhibir la formación de una proteína mutante y/o silenciar o reducir o disminuir la cantidad de una transcripción asociada a la enfermedad o patógena o mutante con un número extendido o inestable de repetidores en una célula de un paciente, en un tejido de un paciente y/o en un paciente como se explicado más tarde aquí.

Un oligonucleótido que comprende o consiste en un ARN 2'-O-metil fosforotioato y una 5-metilcitosina y/o un 5-metiluracilo y/o una base 2,6-diaminopurina está previsto que es capaz de silenciar o reducir o disminuir la cantidad de dicha transcripción más eficaz que lo que lo hará un oligonucleótido que comprende o consiste en un ARN 2'-O-metil fosforotioato, pero sin ninguna 5-metilcitosina, sin ningún 5-metiluracilo y sin ninguna base 2,6-diaminopurina.

Esta diferencia en cuanto a eficiencia puede ser de al menos 1%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 100%.

La reducción o disminución se puede evaluar por el método de Northern Blotting o (semi) RT-PCR cuantitativo para niveles de transcripción (preferiblemente como se ha realizado en la parte experimental) o por el método de Western blotting para niveles de proteína.

Un oligonucleótido puede primero ser evaluado en el sistema celular como fibroblastos derivados de paciente como se describe en el ejemplo 1.

[0016] La biodistribución y bioestabilidad están preferiblemente al menos en parte determinadas por un ensayo de ligamiento de hibridación convalidado adaptado de Yu et al., 2002.

En una forma de realización, el plasma o muestras de tejido homogeneizado se incuban con una sonda de oligonucleótidos de captura específica.

Después de la separación, un oligonucleótido marcado con DIG se liga al complejo y la detección le sigue utilizando un anticuerpo anti-DIG peroxidasa enlazado.

El análisis farmacocinético no compartimental se realiza utilizando un paquete de software WINNONLIN (modelo 200, versión 5.2, Pharsight, Mountainview, CA).

Niveles de AON (μg) por mL de plasma o mg de tejido se monitorean a lo largo del tiempo para valorar el área bajo la curva (AUC), concentración de valor máximo (C_{max}), tiempo para concentración de valor máximo (t_{max}), vida media terminal y tiempo de retardo de absorción (t_{lag}).

Tal ensayo preferido se ha descrito en la parte experimental.

AON puede estimular una respuesta inmune innata por la activación de los receptores de tipo Toll (TLR), incluyendo TLR9 y TLR7 (Krieg et al., 1995).

La activación de TLR9 típicamente se produce debido a la presencia de secuencias de coriagonadotropina no metilada presentes en (ODN) oligodesoxinucleótidos, por la imitación de ADN bacteriano que activa el sistema inmunológico innato a través de la liberación de citocina TLR9-mediada.

Sin embargo, se sugiere que la modificación 2'-O-metil reduzca marcadamente tal efecto posible.

TLR7 ha sido descrito para reconocer repeticiones de uracilo en el ARN (Diebold et al., 2006).

La activación de TLR9 y TLR7 supone un conjunto de respuestas inmunológicas coordinadas que incluye la inmunidad innata (macrófagos, células dendríticas (DC) y células NK)(Krieg et al., 1995; Krieg, 2000).

Diferentes quemo- y citocinas, tales como IP-10, TNF α , IL-6, MCP-1 e IFN γ (Wagner, 1999; Popovic et al., 2006) han sido implicadas en este proceso.

Las citocinas inflamatorias atraen células defensivas adicionales desde la sangre, tal como células T y B.

Los niveles de estas citocinas se pueden investigar por análisis *in vitro*.

En breve, la sangre humana se incuban con el aumento de concentraciones de AON después de las cuales los niveles de las citocinas se determinan por equipos ELISA estándar disponibles comercialmente.

Una reducción en la inmunogenicidad preferiblemente corresponde a una reducción detectable de concentración de al menos una de las citocinas mencionadas anteriormente por comparación con la concentración de citocina correspondiente en un ensayo en una célula tratada con un oligonucleótido que comprende al menos una 5-metilcitosina y/o 5-metiluracilo, y/o 2,6-diaminopurina en comparación con una célula tratada con un oligonucleótido correspondiente que no tiene ninguna de las 5-metilcitosinas, 5-metiluracilos o 2,6-diaminopurinas.

[0017] Por consiguiente, un oligonucleótido preferido de la invención tiene un parámetro mejorado, tal como una inmunogenicidad aceptable o disminuida y/o una mejor biodistribución y/o cinética de unión de ARN aceptable o

mejorada y/o propiedades termodinámicas por comparación a un oligonucleótido correspondiente que consiste en un ARN 2'-O-metil fosforotioato sin una 5-metilcitosina, sin un 5-metiluracilo y sin una 2,6-diaminopurina. Cada uno de estos parámetros podrían ser evaluados usando ensayos conocidos por la persona experta o preferiblemente como se ha descrito aquí.

[0018] Debajo se definen otras químicas y modificaciones del oligonucleótido de la divulgación.

Estas químicas adicionales y modificaciones puede estar presentes en combinación con la química ya definida para dicho oligonucleótido, es decir, la presencia de una 5-metilcitosina, un 5-metiluracilo y/o una 2,6-diaminopurina, y el oligonucleótido que comprende o consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato.

[0019] Un oligonucleótido preferido de la invención comprende o consiste en una molécula de ARN o una molécula de ARN modificada.

En una forma de realización preferida, un oligonucleótido es monocatenario.

Sin embargo, la persona experta entenderá que es posible que un oligonucleótido monocatenario pueda formar una estructura bicatenaria interna.

Sin embargo, este oligonucleótido sigue llamándose oligonucleótido monocatenario en el contexto de esta invención.

Un oligonucleótido monocatenario tiene diferentes ventajas en comparación con un oligonucleótido ARNsi bicatenario: (i) su síntesis está prevista que sea más fácil que dos cadenas de ARNsi complementarias; (ii) hay un rango más amplio de modificaciones de sustancia química posibles para mejorar la absorción en células, una mejor estabilidad (fisiológica) y para reducir los efectos adversos genéricos potenciales; (iii) ARNsi tienen un potencial más alto para efectos no-específicos (incluyendo genes *off target*) y farmacología exagerada (por ejemplo menos control posible de eficacia y selectividad por programa de tratamiento o dosis) y (iv) ARNsi es menos posible que actúen en el núcleo y no se puedan dirigir contra los intrones.

Además de las modificaciones anteriormente descritas, el oligonucleótido de la divulgación puede comprender otras modificaciones tales como diferentes tipos de residuos de nucleótido de ácido nucleico o nucleótidos como se describe abajo.

Diferentes tipos de residuos de nucleótido de ácido nucleico se pueden utilizar para generar un oligonucleótido de la divulgación.

Dicho oligonucleótido puede tener al menos una modificación de esqueleto (conexión de internucleósido y/o modificación de azúcar) y/o al menos una modificación de base en comparación con un oligonucleótido basado en ARN.

Una modificación de base incluye una versión modificada de la purina natural y bases de pirimidina (por ejemplo, adenina, uracilo, guanina, citosina y timina), tal como hipoxantina (por ejemplo, inosina), ácido orótico, agmatidina, lisidina, pseudouracilo, 2-tiopirimidina (por ejemplo, 2-tiouracilo, 2-tiotimina), g-grapa y sus derivados, pirimidina 5-sustituida (por ejemplo, 5-halouracil, 5-propiniluracil, 5-propinilcitosina, 5-aminometiluracilo, 5-hidroximetiluracilo, 5-aminometilcitosina, 5-hidroximetilcitosina, Super T), 7-deazaguanina, 7-deazaadenina, 7-aza-2,6-diaminopurina, 8-aza-7-deazaguanina, 8-aza-7-deazaadenina, 8-aza-7-deaza-2,6-diaminopurina, Super G, Super A y N4-etilcitosina o derivados de los mismos; N²-ciclopentilguanina (cPent-G), N²-ciclopentil-2-aminopurina (cPent-AP) y N²-propil-2-aminopurina (Pr-AP) o derivados de los mismos; y bases degeneradas o universales, como 2,6-difluorotolueno o bases ausentes como sitios abásicos (por ejemplo 1-deoxiribosa, 1,2-dideoxiribosa, 1-deoxi-2-O-metilribosa; o derivados de pirrolidina en que el oxígeno de anillo ha sido sustituido por nitrógeno (azaribosa)).

Los ejemplos de derivados de Super A, Super G y Super T se pueden encontrar en la Patente EE.UU. 6,683,173 (Epoch Biosciences), que se incorpora aquí totalmente por referencia. cPent-G, cPent-AP y Pr-AP se mostraron para reducir efectos de inmunoestimuladores cuando se incorporaron en ARNsi (Peacock H. Et al.).

En una forma de realización, un oligonucleótido de la divulgación comprende un sitio abásico o un monómero abásico.

En el contexto de la divulgación, tal monómero se puede llamar un sitio abásico o un monómero abásico.

Un monómero abásico o sitio abásico es un residuo de nucleótido o bloque de construcción que carece de una nucleobasa por comparación a un residuo de nucleótido correspondiente que comprende una nucleobasa.

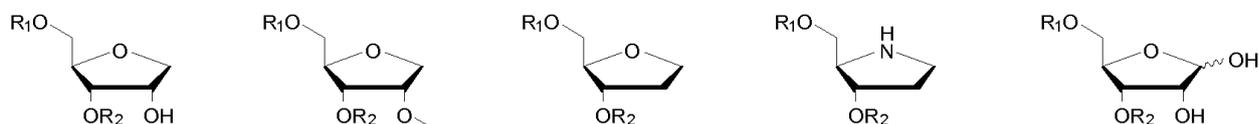
En la divulgación, un monómero abásico es así una parte de bloque de construcción de un oligonucleótido pero que carece de una nucleobasa.

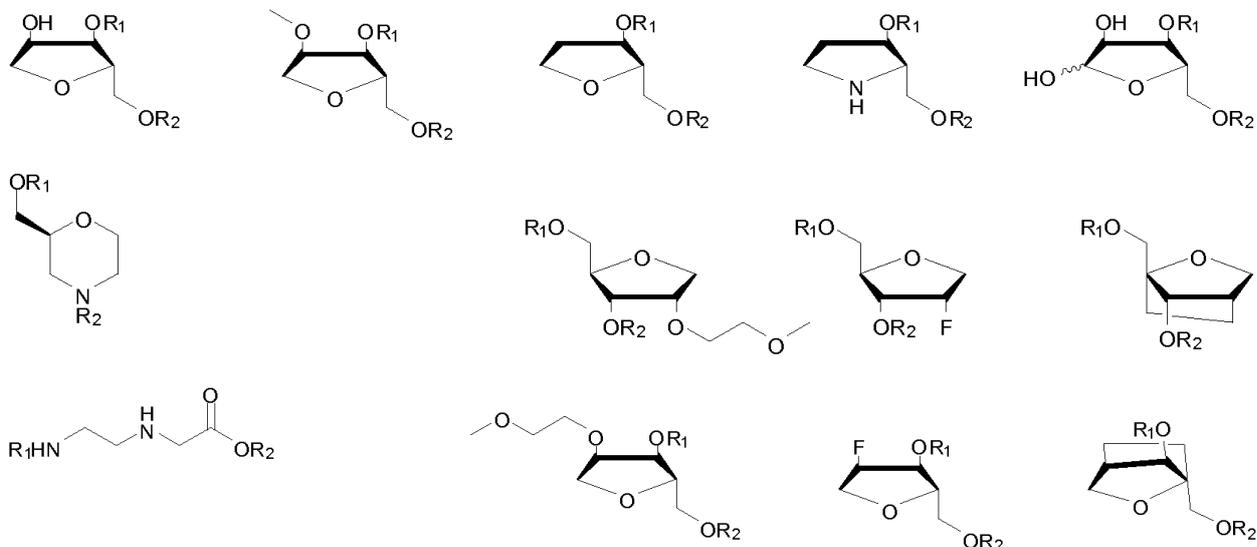
Tal monómero abásico puede estar presente o enlazado o unido o conjugado a un término libre de un oligonucleótido.

En una forma de realización más preferida, un oligonucleótido de la divulgación comprende 1-10 o más monómeros abásicos.

Por lo tanto, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más monómeros abásicos pueden estar presentes en un oligonucleótido.

Un monómero abásico puede ser de cualquier tipo conocido y concebible por la persona experta, ejemplos no limitativos se representan abajo:





5

[0020] Aquí, R₁ y R₂ son independientemente H, un oligonucleótido u otro sitio(s) abásico, siempre que no ambos R₁ y R₂ sean H y R₁ y R₂ no sean ambos un oligonucleótido.

10 Un monómero(s) abásico se puede fijar a uno o ambos terminales del oligonucleótido como se ha especificado antes.

Debe observarse que un oligonucleótido fijado a uno o dos sitio(s) abásico o monómero(s) abásico puede comprender menos de 12 nucleótidos.

15 En este aspecto, el oligonucleótido según la divulgación puede comprender al menos 12 nucleótidos, que opcionalmente incluyen uno o más sitios abásicos o monómeros abásicos en uno o ambos terminales.

En el listado de secuencias, un oligonucleótido de la divulgación que incluye un monómero abásico se puede representar por su nucleótido o secuencia de base; el monómero abásico no se representa, ya que este se puede considerar como enlazado o unido o conjugado a un término libre de un oligonucleótido.

Este es el caso de las secuencias de base SEQ ID NO: 107 y 108.

20 En la tabla 2, se proporciona la secuencia completa de oligonucleótidos preferidos que comprende la SEQ ID NO:107 o 108: tal oligonucleótido comprende la SEQ ID N.º: 107 o 108 y 4 monómeros abásicos en el 3' terminal de la correspondiente SEQ ID N.º: 107 o 108.

SEQ ID N.º: 220 y 221 corresponden a la SEQ ID N.º: 107 y 108 además comprenden 4 monómeros abásicos adicionales en el 3' terminal del oligonucleótido.

25

[0021] Cuando un monómero abásico está presente dentro de una secuencia de base de un oligonucleótido, dicho monómero abásico se identifica en el listado de secuencias como parte de la secuencia de dicho oligonucleótido como en la SEQ ID NO:210 y 213.

En tablas 1 y 2, un monómero abásico se identifica utilizando la carta Q.

30 Dependiendo de su longitud, un oligonucleótido de la invención puede comprender 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 o 36 modificaciones de base.

La divulgación también incluye la introducción de más de una modificación de base diferente en dicho oligonucleótido.

35

[0022] Una "modificación de azúcar" indica la presencia de una versión modificada de la fracción de ribosilo como de origen natural en el ARN (es decir, la fracción de furanosilo), tales como azúcares bicíclicos, tetrahidropiranos, morfolinós, 2'-modificados azúcares, 4'-modificados azúcares, 5'-modificados azúcares y 4'-sustituidos azúcares.

40 Los ejemplos de modificaciones de azúcar adecuados incluyen, pero no de forma limitativa, residuos de nucleótido de ARN 2'-O-modificados, tal como 2'-O-alquil o 2'-O-(sustituido)alquil por ejemplo 2'-O-metilo, 2'-O-(2-cianoetilo), 2'-O-(2-metoxi)etil (2'-MOE), 2'-O-(2-tiometil)etil, 2'-O-butilil, 2'-O-propargil, 2'-O-allil, 2'-O-(2-amino)propil, 2'-O-(2-(dimetilamino)propil), 2'-O-(2-amino)etil, 2'-O-(2-(dimetilamino)etil); 2'-deoxi (ADN); 2'-O-(haloalkoxi)metil (Arai K. Et al.) por ejemplo 2'-O-(2-cloroetoxi)metil (MCEM), 2'-O-(2,2-dicloroetoxi)metil (DCEM); 2'-O-alkoxycarbonil por ejemplo 2'-O-[2-(methoxycarbonil)etil] (MOCE), 2'-O-[2-(N-metilcarbamoil)etil] (MCE), 2'-O-[2-(N,N-dimetilcarbamoil)etil] (DCME); 2'-halo por ejemplo 2'-F, FANA (2'-F ácido nucleico de arabinosil); carbo-azúcar y modificaciones azasugan; 3'-O-alquilo por ejemplo 3'-O-metil, 3'-O-butilil, 3'-O-propargil, 5'-alquilo por ejemplo 5'-metilo; y sus derivados.

50 Otra modificación de azúcar incluye ácido nucleico "conectado" o "bicíclico" (BNA), por ejemplo, ácido nucleico bloqueado (LNA), *xilo*-LNA, (-)-L-LNA, ©-D-LNA, cEt (2'-O.4'-C etílico forzado) LNA, cMOEt (2'-O.4'-C metoxietilo forzado) LNA, ácido nucleico conectado de etileno (ENA), BNA^{NC}[N-Me] (como se ha descrito en Chem.

- Commun. 2007, 3765, que se incorpora en su totalidad por referencia); ADN triciclo (tcDNA); ácido nucleico desbloqueado (UNA); 5'-metilo sustituido BNAs (como se ha descrito en la solicitud de patente US 13/530,218, que se incorpora en su totalidad por referencia); (cenA) ácido nucleico de ciclohexenilo, ácido nucleico altriole (ANA), ácido nucleico de hexitol (HNA), HNA fluorado (F-HNA), ARN de piranosil (p-RNA), 3'-deoxipiranosil-DNA (p-DNA); morfolino (como por ejemplo en PMO, PMOPlus, PMO-X) y sus derivados, ácido nucleico, preferiblemente, bloqueado (LNA), xilo-LNA, \langle -L-LNA, \textcircled{D} -LNA, cEt (2'-O.4'-C etílico forzado) LNA, cMOEt (2'-O.4'-C metoxietilo forzado), ácido nucleico conectado de etileno (ENA), triciclo ADN (tcDNA); ácido nucleico de ciclohexenilo (CeNA), altriole de ácido nucleico (ANA), ácido nucleico de hexitol (HNA), HNA fluorado (F-HNA), ARN de piranosil (p-RNA), 3'-deoxipiranosil-DNA (p-DNA); morfolino (como, por ejemplo, en PMO, PMOPlus, PMO-X) y sus derivados.
- Un tcDNA preferido es tc-PS-DNA (ADN triciclo que comprende la conexión de internucleósido de fosforotioato). Dependiendo de su longitud, un oligonucleótido de la divulgación puede comprender 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 o 36 modificaciones de azúcar.
- También se incluye la introducción de más de una modificación de azúcar diferente en dicho oligonucleótido. En una forma de realización, un oligonucleótido tal y como se define aquí comprende o consiste en un LNA o un derivado.
- BNA derivados están por ejemplo descritos en la WO 2011/097641.
- En una forma de realización más preferida, un oligonucleótido está completamente modificado de 2'-O-metilo.
- Los ejemplos de PMO-X están descritos en la WO2011150408, que se incorpora aquí en su totalidad por referencia.
- En una forma de realización preferida, el oligonucleótido según la divulgación comprende, además de la modificación de azúcar mandataria 2'-O-metilo, al menos otra modificación de azúcar seleccionada de 2'-O-metil, 2'-O-(2-metoxi)etil, morfolino, un nucleótido conectado o BNA, o el oligonucleótido comprende tanto nucleótidos conectados como nucleótidos modificados 2'-deoxi (BNA/ADN mixmers).
- Más preferiblemente, el oligonucleótido se modifica sobre su longitud total con una modificación de azúcar seleccionada de 2'-O-metilo, 2'-O-(2-metoxi)etil, morfolino, ácido nucleico conectado (BNA) o BNA/ADN mixmer.
- En una forma de realización más preferida, el oligonucleótido según la invención comprende es completamente 2'-O-metilo modificado, preferiblemente, completamente 2'-O-metilo fosforotioato modificado.
- Una "modificación básica" indica la presencia de una versión modificada de la fracción de ribosilo ("modificación de azúcar"), como se ha indicado anteriormente y/o la presencia de una versión modificada del fosfodiéster como de origen natural en el ARN ("modificación de enlace internucleósido).
- Los ejemplos de modificaciones de conexión de internucleósido que son compatibles con la presente invención son fosforotioato (PS), fosforotioato puro quiralmente, fosforoditioato (PS2), fosfonoacetato (PACE), fosfonoacetamida (PACA), tiofosfonoacetato, tiofosfonoacetamida, profármaco de fosforotioato, H-fosfonato, fosfonato de metilo, fosfonotioato de metilo, fosfato de metilo, fosforotioato de metilo, fosfato etilo, fosforotioato etilo, boranofosfato, boranofosforotioato, boranofosfato de metilo, boranofosforotioato de metilo, boranofosfonato de metilo, boranofosfonotioato de metilo y sus derivados.
- Otra modificación incluye fosforamidita, fosforamidato, N3' \square P5 fosforamidato, fosfordiamidato, fosfortiodiamidato, sulfamato, dimetilenesulfoxideo, sulfonato, triazol, oxalilo, carbamato, metileneimino (MMI) y ácido nucleico de tioacetamido (TANA); y sus derivados.
- Dependiendo de su longitud, un oligonucleótido de la divulgación puede comprender 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34 o 35 modificaciones de esqueleto.
- La divulgación también incluye la introducción de más de una modificación de esqueleto diferente en dicho oligonucleótido.
- Un oligonucleótido de la divulgación comprende al menos una modificación de fosforotioato.
- En una forma de realización más preferida, un oligonucleótido de la invención es completamente fosforotioato modificado.
- [0023] Otras modificaciones químicas de un oligonucleótido de la divulgación incluyen ácido nucleico de base de péptido (PNA), agrupación de boro modificado PNA, ácido nucleico de oxipéptido basado en pirrolidina (POPNA), glicol- o ácido nucleico basado en glicerol (GNA), ácido nucleico de basado en treosa (TNA), ácido nucleico basado en acílico treoninol (aTNA), oligonucleótido basado en morfolino, (PMO PPMO, PMO-X), oligómeros basados en morfolino catiónicos (PMOPlus), oligonucleótidos con bases integradas y columna vertebral (ONIBs), oligonucleótidos de amida pirrolidina (POMs); y sus derivados.
- En otra forma de realización, un oligonucleótido comprende un ácido nucleico de péptido y/o un fosfordiamidato morfolino o un derivado.
- [0024] Así, el oligonucleótido preferido según un aspecto de la divulgación comprende:
- al menos una modificación de base seleccionada de 5-metilpirimidina y 2,6-diaminopurina; y/o
 - al menos una modificación de azúcar, que es 2'-O-metil, y/o
 - al menos una modificación de esqueleto, que es fosforotioato.

[0025] Así, un oligonucleótido preferido según este aspecto de la divulgación comprende una modificación de base (a) y ninguna modificación de azúcar (b) y ninguna modificación de esqueleto (c).

Otro oligonucleótido preferido según este aspecto de la divulgación comprende una modificación de azúcar (b) y ninguna modificación de base (a) y ninguna modificación de esqueleto (c).

5 Otro oligonucleótido preferido según este aspecto de la divulgación comprende una modificación de esqueleto (c) y ninguna modificación de base (a) y ninguna modificación de azúcar (b).

También, los oligonucleótidos que no tienen ninguna de las modificaciones anteriormente mencionadas se entienden como cubiertas por la presente descripción, al igual que los oligonucleótidos que comprenden dos, es decir (a) y (b); (a) y (c) y/o (b) y (c), o todas las tres modificaciones (a); (b) y (c) como en la presente invención.

10 En otra forma de realización preferida, cualquiera de los oligonucleótidos como se describe en el párrafo precedente pueden comprender:

(a) al menos una modificación de base (adicional) seleccionada de 2-tiouracil, 2-tiotimina, 5-metilcitosina, 5-metiluracilo, timina, 2,6-diaminopurina; y/o

15 (b) al menos una modificación de azúcar (adicional) seleccionada de 2'-O-metilo, 2'-O-(2-metoxi)etil, 2'-deoxi (ADN), morfolino, un nucleótido conectado o BNA, o el oligonucleótido comprende tanto nucleótidos conectados como 2'-deoxi nucleótidos modificados (BNA/ADN mixmers); y/o

(c) al menos una modificación de esqueleto (adicional) seleccionada de (otro) fosforotioato o fosfordiamidato.

20 En otra forma de realización preferida, el oligonucleótido según la invención se modifica sobre su entera longitud con una o más de la misma modificación, seleccionada de (a) una de las modificaciones de base; y/o (b) una de las modificaciones de azúcar; y/o (c) una de las modificaciones de esqueleto.

[0026] Con el descubrimiento de la tecnología de imitación de ácido nucleico, se ha permitido generar moléculas que tienen unas características de hibridación similares, preferiblemente, las mismas en especie no necesariamente en la cantidad como ácido nucleico en sí.

25 Tales equivalentes funcionales son por supuesto también adecuados para usar en la invención.

[0027] La persona experta entenderá que no cada azúcar, base, y/o esqueleto se puede modificar de la misma forma.

30 Diferentes azúcares modificados diferentes, bases y/o columna vertebral se pueden combinar en un oligonucleótido único de la invención.

[0028] Un experto en la técnica también reconocerá que hay muchos derivados sintéticos de oligonucleótidos.

Preferiblemente, dicho oligonucleótido comprende ARN, como duplicados de ARN/ARN son muy estables.

35 Se prefiere que un ARN oligonucleótido comprenda una modificación que proporciona el ARN con una propiedad adicional, por ejemplo, resistencia a endonucleasas, exonucleasas y RNasaH, fuerza de hibridación adicional, estabilidad aumentada (por ejemplo en un fluido corporal), flexibilidad aumentada o disminuida, actividad aumentada, toxicidad reducida, transporte intracelular aumentado, especificidad de tejido, etc. Además, el ARNm complejo con el oligonucleótido de la invención es preferiblemente no susceptible de escisión RNasaH.

Modificaciones preferidas han sido identificadas arriba.

40 Oligonucleótidos que contienen nucleótidos de ADN de origen natural al menos en parte son útiles para inducir la degradación de moléculas de híbrido ADN-ARN en la célula por actividad RNasa H (EC.3.1.26.4).

Ribonucleótidos de ARN de origen natural o ribonucleótidos sintéticos tipo ARN que comprenden oligonucleótidos se incluyen aquí para formar híbridos de ARN-ARN bicatenarios que actúan de antisentido dependiente de enzima a través de la interferencia de ARN o vías de (ARNi/ARNsi) de silenciamiento, que implica reconocimiento de ARN diana a través de par de cadena sentido-antisentido seguido de degradación de ARN diana por el complejo de silenciamiento inducido por ARN (RISC).

45 Alternativamente o además, un oligonucleótido puede interferir con el tratamiento o expresión de ARN precursor o ARN mensajero (bloqueo estérico, procesos independientes RNasaH) en particular, pero no limitados a empalme de ARN y salto de exón, por la unión a una secuencia diana de transcripción de ARN y tomando la vía de procesos tal como traducción o bloqueo de donador de empalme o sitios de aceptor de empalme.

50 Además, el oligonucleótido puede inhibir la unión de proteínas, factores nucleares y otros por impedimento estérico y/o interferir con el plegado espacial auténtico del ARN diana y/o enlazar ellos mismos a proteínas que originalmente enlazan con el ARN diana y/o tener otros efectos en el ARN diana, contribuyendo así a la desestabilización del ARN diana, preferiblemente pre-ARNm y/o a la reducción en la cantidad de transcripción enferma o tóxica y/o proteína en enfermedades como HD como se ha identificado más tarde aquí.

[0029] Como se ha definido aquí, un oligonucleótido puede comprender nucleótidos con (RNasaH resistente) sustituciones químicas al menos una de sus 5' o 3' extremidades, para proporcionar la estabilidad intracelular y comprende menos de 9, más preferiblemente menos de nucleótidos de deoxiribosa 6 (sensibles a la RNasaH) consecutivos en el soporte de su secuencia.

El resto de la secuencia es preferiblemente el centro de la secuencia.

Tal oligonucleótido se llama un gapmen.

Los gapmers han sido extensivamente descritos en la WO 2007/089611.

Los gapmers se diseñan para permitir el reclutamiento y/o activación de RNasaH.

65 Sin desear imponer ninguna teoría, se cree que la RNasaH se recluta y/o activa vía la unión a la región central del gapmen hecha de deoxiribosas.

Un oligonucleótido de la invención que es independiente preferiblemente sustancialmente de o independiente de RNasaH se diseña para tener una región central que sustancialmente no es capaz o no es capaz de reclutar y/o activar RNasaH.

En una forma de realización preferida, el resto de la secuencia de dicho oligonucleótido, más preferiblemente, su parte central comprende menos de 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 o ninguna deoxiribosa.

Por consiguiente, este oligonucleótido de la invención es preferiblemente parcialmente a completamente sustituido como se ha definido en la presente anteriormente. "Parcialmente sustituido" significa que el oligonucleótido comprende al menos algún nucleótido que ha sido sustituido, preferiblemente, al menos 50% de sus nucleótidos han sido sustituidos o al menos 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% o 95% han sido sustituidos. La sustitución 100% de nucleótidos corresponde a "complemente sustituido".

[0030] Por consiguiente, la invención proporciona un oligonucleótido que comprende un residuo de ARN 2'-O-metil fosforotioato o que consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato y que comprende una 5-metilpirimidina y/o una base 2,6-diaminopurina.

De la forma más preferible, este oligonucleótido consiste en residuos de ARN 2'-O-metil conectados a través de un esqueleto de fosforotioato y todas sus citosinas y/o todos sus uracilos y/o todas sus adeninas, independientemente, han sido sustituidas por 5-metilcitosina, 5-metiluracilo y/o 2,6-diaminopurina, respectivamente.

Así, un oligonucleótido puede tener:

Al menos una y preferiblemente todas las citosinas sustituidas con 5-metilcitosinas como en la presente invención,

Al menos una y preferiblemente todas las citosinas sustituidas con 5-metilcitosinas y al menos uno y preferiblemente todos los uracilos sustituidos con 5-metiluraciloos,

Al menos una y preferiblemente todas las citosinas sustituidas con 5-metilcitosinas y al menos una y preferiblemente todas las adeninas sustituidas con 2,6-diaminopurinas,

Al menos una y preferiblemente todas las citosinas sustituidas con 5-metilcitosinas y al menos uno y preferiblemente todos los uracilos sustituidos con 5-metiluraciloos y al menos una y preferiblemente todas las adeninas sustituidas con 2,6-diaminopurinas,

Al menos uno y preferiblemente todos los uracilos sustituidos con 5-metiluraciloos,

Al menos uno y preferiblemente todos los uracilos sustituidos con 5-metiluraciloos y al menos una y preferiblemente todas las adeninas sustituidas con 2,6-diaminopurinas o al menos una y preferiblemente todas las adeninas sustituidas con 2,6-diaminopurinas.

[0031] Un oligonucleótido de la invención es de uso como un medicamento para prevenir el retraso y/o tratar una inestabilidad de repetición de elemento cis humano asociada a trastornos genéticos preferiblemente como se ha ejemplificado aquí.

Una inestabilidad de repetición de elemento cis humano asociada a trastornos genéticos como se ha identificado aquí es preferiblemente un trastorno neuromuscular.

Preferiblemente, dicho oligonucleótido es de uso en la modulación de ARN terapéutico.

Por lo tanto, el oligonucleótido según la invención se puede describir como un oligonucleótido antisentido (AON).

Un oligonucleótido antisentido es un oligonucleótido que enlaza (o es capaz de enlazar), dirige, hibrida (o es capaz de hibridar) y/o es inverso complementario a una secuencia específica de una transcripción de un gen que se conoce por estar asociado con o implicado en una o más inestabilidad de repetición de elemento cis humano asociada a un trastorno neuromuscular genético.

[0032] Según la divulgación, un oligonucleótido antisentido comprende o consiste en residuos de nucleótido de ARN 2'-O-metil, con un esqueleto donde al menos una fracción de fosfato se sustituye por una fracción de fosforotioato y además comprende al menos uno de una 5-metilcitosina y/o un 5-metiluracilo y/o una 2,6-diaminopurina se representa por una secuencia de nucleótidos que comprende o consiste en una secuencia que enlaza (o es capaz de enlazar), hibrida (o es capaz de hibridar), se dirige a y/o es antisentido complementaria a un elemento repetitivo en una transcripción de ARN que tiene como unidad de nucleótido repetitiva una unidad de nucleótido repetitiva, que se selecciona de (CAG)_n, (GCG)_n, (CGG)_n, (GAA)_n, (GCC)_n, (CCG)_n, (AUUCU)_n, (GGGGCC)_n o (CCUG)_n.

Dicho oligonucleótido es preferiblemente un oligonucleótido monocatenario.

Aunque debe entenderse que un oligonucleótido de la divulgación se enlaza (o es capaz de enlazar), hibrida (o es capaz de hibridar), se dirige a y/o es antisentido complementario a un elemento repetitivo presente en una transcripción de ARN como se ha identificado arriba, no se puede descartar que tal oligonucleótido también pueda interferir con o enlazar (o que sea capaz de enlazar) o hibridar (o que sea capaz de hibridar) un ADN correspondiente, esta transcripción de ARN de la que se deriva.

[0033] Una repetición o elemento repetitivo o secuencia repetitiva o extensión repetitiva aquí se define como una repetición de al menos 3, 4, 5, 10, 100, 1000 o más, de una unidad repetitiva o unidad de nucleótido repetitiva o unidad de nucleótido de repetición (como (CAG)_n, (GCG)_n, (CGG)_n, (GAA)_n, (GCC)_n, (CCG)_n, (AUUCU)_n, (GGGGCC)_n o (CCUG)_n), que comprende una unidad repetitiva de trinucleótido o alternativamente una unidad repetitiva de nucleótido 4, 5 o 6, en una secuencia de genes transcrita en el genoma de un sujeto, incluyendo un sujeto humano.

Por consiguiente, n es un número entero y puede ser al menos 3, 4, 5, 10, 100, 1000 o más.

La divulgación no está limitada a unidades de nucleótido repetitivo ejemplificado.

Otra unidad de nucleótido repetitiva podría ser fundada en el sitio siguiente <http://neuromuscular.wustl.edu/madre/dnarep.htm>.

5 En la mayoría de pacientes, una repetición "pura" o elemento repetitivo o secuencia repetitiva o elasticidad repetitiva como se ha identificado arriba (como $(CAG)_n$, $(GCG)_n$, $(CGG)_n$, $(GAA)_n$, $(GCC)_n$, $(CCG)_n$, $(AUUCU)_n$, $(GGGGCC)_n$ o $(CCUG)_n$) está presente en una secuencia de genes transcrita en el genoma de dicho paciente.

10 Sin embargo, también se incluye en la divulgación e invención, que en algunos pacientes, dicha repetición o elemento repetitivo o secuencia repetitiva o elasticidad repetitiva como se ha identificado arriba no se califica como "pura" o se califica como una "variante" cuando por ejemplo dicha repetición o elemento repetitivo o secuencia repetitiva o elasticidad repetitiva como se ha identificado arriba se intercala con al menos 1, 2 o 3 nucleótido(s) que no montan el nucleótido(s) de dicha repetición o elemento repetitivo o secuencia repetitiva o elasticidad repetitiva (Braida C., et al.).

15 Un oligonucleótido según la divulgación e invención por lo tanto puede no necesitar ser 100% antisentido complementario a una repetición prevista.

Normalmente un oligonucleótido de la invención puede ser al menos 90%, 95%, 97%, 99% o 100% antisentido complementario a una repetición prevista.

20 [0034] En una forma de realización, un oligonucleótido antisentido comprende o consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato, comprende una 5-metilcitosina y/o un 5-metiluracilo y/o una 2,6-diaminopurina, se representa por una secuencia de nucleótidos que comprende o consiste en una secuencia que enlaza (o es capaz de enlazar), hibrida (o es capaz de hibridar), se dirige a y/o es antisentido complementario a un $(CAG)_n$ tracto en una transcripción y es particularmente útil para el tratamiento, retraso, mejora y/o prevención de la enfermedad de Huntington de enfermedades genéticas humanas (HD), ataxia espinocerebelar (SCA) tipo 1, 2, 3, 6, 7, 12 o 17, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), demencia frontotemporal (FTD), atrofia muscular espinal ligada al cromosoma X y bulbar (SBMA) y/o atrofia dentatorubropalidoluisiana (DRPLA) provocada por expansiones de repetición CAG en los transcritos de los genes HTT (SEQ ID N.º: 80), ATXN1 (SEQ ID NO:81), ATXN2 (SEQ ID N.º: 82) ATXN3 (SEQ ID N.º: 83), CACNA1A (SEQ ID NO:84), ATXN7 (SEQ ID N.º: 85), PPP2R2B (SEQ ID N.º: 86), TBP (SEQ ID N.º: 87), de AR (SEQ ID N.º: 88) o ATN1 (SEQ ID N.º: 89).

30 Preferiblemente, estos genes son de origen humano.

En esta forma de realización, un oligonucleótido comprende o consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato, comprende una 5-metilcitosina y/o un 5-metiluracilo y/o un 2,6-diaminopurina, se representa por una secuencia de nucleótidos que comprende o consiste en una secuencia que enlaza (o es capaz de enlazar), hibrida (o es capaz de hibridar), se dirige a y/o es antisentido complementaria a una repetición $(CAG)_n$ como se ha identificado arriba y tiene como unidad de nucleótido repetitiva $(CUG)_m$.

35 El m en $(CUG)_m$ es preferiblemente un número entero que es 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12. En una forma de realización preferida, m es 5 o 6 o 7 o 8 o 9 o 10 o 11 o 12.

Cabe destacar que para ALS y FTD, se sabe que al menos dos repeticiones diferentes en al menos dos transcripciones diferentes se pueden implicar o pueden ser responsables o estar vinculados con la enfermedad.

40 Una vez se haya identificado en el párrafo precedente (es decir $(CAG)_n$ en una ATXN2 transcripción).

Se identifica otro más tarde como una $(GGGGCC)_n$ repetición o tracto en una C9ORF72 transcripción.

Significa que para cada una de estas dos enfermedades, uno puede concebir usar bien uno de estos dos oligonucleótidos diferentes de la invención y divulgación, respectivamente, para específicamente inducir la degradación específica de los transcritos de repetición expandidos (tóxicos) correspondientes.

45 [0035] En toda la aplicación, un oligonucleótido definido como que es antisentido complementario a la unión (pudiendo enlazar), hibridar (pudiendo hibridar) o que se dirige a una repetición según se identifica arriba y tiene o comprende una unidad de nucleótido repetitiva puede tener cualquier longitud comprendida entre 12 y 36 nucleótidos.

50 Si tomamos el ejemplo de CUG como unidad de nucleótido repetitiva comprendida dentro de dicho oligonucleótido, cualquier oligonucleótido que comprende UGC o GCU como unidad de nucleótido repetitiva se incluye también por la presente invención.

Dependiendo de la longitud de dicho oligonucleótido (por ejemplo de 12 a 36 nucleótidos), la unidad de nucleótido repetitivo dada puede no estar completa en el lado 5' y/o en el lado 3' de dicho oligonucleótido.

55 Cada uno de dicho oligonucleótido se incluye dentro del campo de dicha invención.

[0036] Alternativamente, si además tomamos como ejemplo el oligonucleótido con CUG como unidad de nucleótido repetitiva, se puede representar por $H-(P)_p-(CUG)_m-(Q)_q-H$, donde m es un número entero tal como se ha definido anteriormente.

60 Cada ocurrencia de P y Q es, individualmente, un monómero abásico tal como se ha definido anteriormente o un nucleótido, tal como A, C, G, U o un análogo o equivalente del mismo y p y q se cada uno individualmente un número entero, preferiblemente 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 o más altos hasta 100.

65 Así, p y q son cada uno individualmente un número entero de 0 a 100, preferiblemente, un número entero de 0 a 20, más preferiblemente, un número entero de 0 a 10, más preferiblemente, de 0 a 6, aún más preferiblemente de 0 a 3.

Así, cuando p es 0, P es ausente y cuando q es 0, Q es ausente.

La persona experta apreciará que un oligonucleótido siempre empezará y terminará con un átomo de hidrógeno (H), independientemente de la cantidad y naturaleza de los nucleótidos presentes en el oligonucleótido.

5 Se apreciará que aquí $(CUG)_m$ se puede sustituir por cualquier unidad de nucleótido de repetición en el contexto de la divulgación.

Así, un oligonucleótido preferido según la divulgación se puede representar por $H-(P)_p-(R)_r-(Q)_q-H$, donde $(R)_r$ es una unidad de nucleótido de repetición en el contexto de la divulgación y P, Q, p y q son tal como se ha definido anteriormente.

10 En el contexto de la presente invención, un "análogo" o un "equivalente" de un nucleótido debe entenderse como un nucleótido que comprende al menos una modificación con respecto a los nucleótidos de origen natural en el ARN, tal como A, C, G y U. Tal modificación puede ser una modificación de conexión de internucleósido y/o una modificación de azúcar y/o una modificación de base, como se ha explicado y ejemplificado arriba.

15 Nuevamente tomar el oligonucleótido con CUG como unidad de nucleótido repetitiva, debe entenderse que la secuencia de repetición puede para empezar bien un C, un U o un G. Así, en una forma de realización preferida, p no es 0 y $(P)_p$ se representa por $(P')_pUG$ o $(P')_pG$, donde cada ocurrencia de P es, individualmente, un sitio abásico o un nucleótido, tal como A, C, G, U o un análogo o equivalente del mismo, y p es p - 2 y p" es p - 1.

Tales oligonucleótidos se pueden representar como:

20 o $H-(P')_pUG-(CUG)_m-(Q)_q-H$

$H-(P')_pG-(CUG)_m-(Q)_q-H$.

25 En una forma de realización preferida igualmente, q no es 0 y $(Q)_q$ se representa por $CU(Q')_q'$ o $C(Q')_q''$ y cada ocurrencia de Q es, individualmente, un sitio abásico o un nucleótido, tal como A, C, G, U o un análogo o equivalente del mismo, y q es q - 2 y q" es q - 1.

Tales oligonucleótidos se pueden representar como:

30 $H-(P)_p-(CUG)_m-CU(Q')_q'-H$ o

$H-(P)_p-(CUG)_m-C(Q')_q''-H$.

[0037] En otra forma de realización preferida, ambos p y q no son 0 y ambos $(P)_p$ y $(Q)_q$ se representan por $(P')_pUG$ o $(P')_pG$ y $CU(Q')_q'$ o $C(Q')_q''$ respectivamente, donde P', Q', p', p", q' y q" son tal como se ha definido anteriormente.

35 Tales oligonucleótidos se pueden representar como:

$H-(P')_pUG-(CUG)_m-CU(Q')_q'-H$,

$H-(P')_pG-(CUG)_m-CU(Q')_q'-H$,

40 $H-(P')_pUG-(CUG)_m-C(Q')_q''-H$ o

$H-(P')_pG-(CUG)_m-C(Q')_q''-H$.

Debe entenderse que p', p", q' y q" pueden no ser números enteros negativos.

45 Así, cuando $(P)_p$ se representa por $(P')_pUG$ o $(P')_pG$, p es al menos 1 o al menos 2 respectivamente y cuando $(Q)_q$ se representa por $CU(Q')_q'$ o $C(Q')_q''$, q es al menos 1 o al menos 2 respectivamente.

Debe entenderse que todo lo dicho aquí con respecto a la unidad de repetición CUG se puede extender a cualquier unidad de repetición en el contexto de la divulgación.

50 [0038] En una forma de realización preferida, un oligonucleótido definido como que es antisentido complementario para enlazar (o poder enlazar), hibridar (o poder hibridar) o dirigirse a una $(CAG)_n$ repetición comprende o consiste en una unidad de nucleótido repetitiva $(XYG)_m$ y tiene una longitud comprendida entre 12 y 36 nucleótidos y donde cada X es C o 5-metilcitosina, y cada Y es U o 5-metiluracilo de manera que al menos un X es 5-metilcitosina y/o al menos un Y es 5-metiluracilo. m es un número entero.

55 En el contexto de esta forma de realización, m puede ser 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12.

Un valor preferido para m es 7.

Un oligonucleótido más preferido por lo tanto comprende o consiste en una unidad de nucleótido repetitiva $(XYG)_m$, donde cada X es C o 5-metilcitosina y cada Y es U o 5-metiluracilo, de manera que al menos una X es 5-metilcitosina y/o al menos una Y es 5-metiluracilo y m es un número entero de 4 a 12 (SEQ ID NO:2 a 12).

60 Un oligonucleótido aún más preferido comprende o consiste en una unidad de nucleótido repetitiva $(XYG)_m$, donde cada X es 5-metilcitosina, y/o cada Y es 5-metiluracilo y m es un número entero de 4 a 12 (SEQ ID NO:2 a 12).

Un oligonucleótido aún más preferido por lo tanto comprende o consiste en una unidad de nucleótido repetitiva $(XYG)_5$, $(XYG)_6$ o $(XYG)_7$, $(XYG)_8$ o $(XYG)_9$ donde cada X es C o 5-metilcitosina y cada Y es U o 5-metiluracilo de manera que al menos un X es 5-metilcitosina y/o al menos un Y es 5-metiluracilo.

65

Más preferido es un oligonucleótido que comprende o consiste en $(XYG)_7$, donde cada X es C o 5-metilcitosina y cada Y es U o 5-metiluracilo de manera que al menos un X es 5-metilcitosina y/o al menos un Y es 5-metiluracilo (SEQ ID NO:7).

5 Un oligonucleótido aún más preferido comprende o consiste en una unidad de nucleótido repetitiva $(XYG)_7$, donde cada X es 5-metilcitosina y cada Y es un uracilo (SEQ ID N.º: 2) o cada X es una citosina y cada Y es 5-metiluracilo (SEQ ID NO:3).

Un oligonucleótido aún más preferido comprende SEQ ID NO:2 o 3 y tiene una longitud de 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30 nucleótidos.

10 Muchas secuencias de oligonucleótidos preferidos que comprenden o consisten en una unidad de nucleótido repetitiva $(XYG)_m$ han sido identificadas en la tabla 2 como la SEQ ID NO:90-118.

Un oligonucleótido preferido que comprende o consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato comprende una de las secuencias de base SEQ ID NO: 90-106 y tiene una longitud de 21-36 nucleótidos, más preferiblemente 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 o 36 nucleótidos.

15 Un oligonucleótido aún más preferido consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato y comprende una de las secuencias de base SEQ ID NO: 90-106 y tiene una longitud de 21-36 nucleótidos, más preferiblemente 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 o 36 nucleótidos.

La mayoría de oligonucleótidos preferidos consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato, tiene una secuencia de base que consiste en una de las secuencias de base SEQ ID NO: 90-106 y tiene una longitud de 21 nucleótidos.

20 Un oligonucleótido preferido que comprende o consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato comprende una de las secuencias de base SEQ ID NO: 107 o 108 y tiene una longitud de 21-36 nucleótidos, más preferiblemente 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 o 36 nucleótidos.

Un oligonucleótido aún más preferido consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato y comprende una de las secuencias de base SEQ ID NO: 107 o 108 y tiene una longitud de 21-36 nucleótidos, más preferiblemente 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 o 36 nucleótidos.

25 El oligonucleótido aún más preferido consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato, tiene una secuencia de base que consiste en una de las secuencias de base SEQ ID NO: 107 o 108 y tiene una longitud de 21 nucleótidos.

La mayoría de los oligonucleótidos preferidos consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato, tiene una secuencia de base que consiste en una de las secuencias de base SEQ ID NO: 107 o 108, tiene una longitud de 21 nucleótidos y adicionalmente comprende 4 monómeros abásicos en uno de sus terminales, preferiblemente en el 3' terminal.

30 Dicho oligonucleótido más preferido se representa por una secuencia de base que consiste en la SEQ ID N.º: 220 o 221.

Un oligonucleótido preferido que comprende o consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato comprende una de las secuencias de base SEQ ID NO: 109 o 110 y tiene una longitud de 24-36 nucleótidos, más preferiblemente 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 o 36 nucleótidos.

35 Un oligonucleótido aún más preferido consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato y comprende una de las secuencias de base SEQ ID NO: 109 o 110 y tiene una longitud de 24-36 nucleótidos, más preferiblemente 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 o 36 nucleótidos.

La mayoría de oligonucleótidos preferidos consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato, tiene una secuencia de base que consiste en una de las secuencias de base SEQ ID NO: 109 o 110 y tiene una longitud de 24 nucleótidos.

40 Un oligonucleótido preferido que comprende o consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato comprende una de las secuencias de base SEQ ID NO: 111 o 112 y tiene una longitud de 27-36 nucleótidos, más preferiblemente 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 o 36 nucleótidos.

45 Un oligonucleótido aún más preferido consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato y comprende una de las secuencias de base SEQ ID NO: 111 o 112 y tiene una longitud de 27-36 nucleótidos, más preferiblemente 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 o 36 nucleótidos.

La mayoría de oligonucleótidos preferidos consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato, tiene una secuencia de base que consiste en una de las secuencias de base SEQ ID NO: 111 o 112 y tiene una longitud de 27 nucleótidos.

50 Un oligonucleótido preferido que comprende o consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato comprende una de las secuencias de base SEQ ID NO: 113 o 114 y tiene una longitud de 30-36 nucleótidos, más preferiblemente 30, 31, 32, 33, 34, 35 o 36 nucleótidos.

Un oligonucleótido aún más preferido consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato y comprende una de las secuencias de base SEQ ID NO: 113 o 114 y tiene una longitud de 30-36 nucleótidos, más preferiblemente 30, 31, 32, 33, 34, 35 o 36 nucleótidos.

55 La mayoría de los oligonucleótidos preferidos consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato, tiene una secuencia de base que consiste en una de las secuencias de base SEQ ID NO: 113 o 114 y tiene una longitud de 30 nucleótidos.

Un oligonucleótido preferido que comprende o consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato comprende una de las secuencias de base SEQ ID NO: 115 o 116 y tiene una longitud de 33-36 nucleótidos, más preferiblemente 33, 34, 35 o 36 nucleótidos.

60 Un oligonucleótido aún más preferido consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato y comprende una de las secuencias de base SEQ ID NO: 115 o 116 y tiene una longitud de 33-36 nucleótidos, más preferiblemente 33, 34, 35 o 36 nucleótidos.

65 La mayoría de oligonucleótidos preferidos consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato, tiene una secuencia de base que consiste en una de las secuencias de base SEQ ID NO: 115 o 116 y tiene una longitud de 33 nucleótidos.

[0039] Un oligonucleótido preferido que comprende o consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato comprende una de las secuencias de base SEQ ID NO: 117 o 118 y tiene una longitud de 36 nucleótidos.

La mayoría de oligonucleótidos preferidos consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato, tiene una secuencia de base que consiste en una de las secuencias de base SEQ ID NO: 117 o 118 y tiene una longitud de 36 nucleótidos.

5

[0040] En otra forma de realización de la divulgación, un oligonucleótido antisentido que comprende o consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato y que comprende una 5-metilcitosina se representa por una secuencia de nucleótidos que comprende o consiste en una secuencia que enlaza (o es capaz de enlazar), hibrida (o es capaz de hibridar), se dirige a y/o es antisentido complementaria a una $(GCG)_n$ repetición en una transcripción y es particularmente útil para el tratamiento, retraso, mejora y/o prevención de las enfermedades genéticas humanas: síndrome de espasmo infantil, displasia deidocranial, blefarofimosis, síndrome manos pies genitales, sinpolidactili, distrofia muscular oculofaríngea y/o holoprosencefali, que se provocan por expansiones de repetición en los genes ARX, CBFA1, FOXL2; HOXA13; HOXD13, OPDM/PABP2, TCFBR1 o ZIC2.

10

Preferiblemente, estos genes son de origen humano.

15

En una forma de realización preferida, un oligonucleótido definido como que es antisentido complementario para enlazar (o poder enlazar), hibridar (o poder hibridar) o dirigirse a una $(GCG)_n$ repetición comprende o consiste en una unidad de nucleótido repetitiva $(XGX)_m$ y tiene una longitud comprendida de 12 a 36 nucleótidos y donde cada X es C o 5-metilcitosina, de manera que al menos un X es 5-metilcitosina. m es un número entero.

20

En el contexto de esta forma de realización, m puede ser 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12.

Un valor preferido para m es 7.

Un oligonucleótido más preferido por lo tanto comprende o consiste en una unidad de nucleótido repetitiva $(XGX)_m$, donde al menos un X es 5-metilcitosina y m es un número entero de 4 a 12 (SEQ ID N.º: 13 a 21).

Un oligonucleótido aún más preferido comprende o consiste en una unidad de nucleótido repetitiva $(XGX)_m$, donde cada X es 5-metilcitosina y m es un número entero de 4 a 12 (SEQ ID N.º: 13 a 21).

25

Un oligonucleótido aún más preferido por lo tanto comprende o consiste en una unidad de nucleótido repetitiva $(XGX)_7$ (SEQ ID N.º: 16), donde al menos un X es 5-metilcitosina.

Un oligonucleótido aún más preferido comprende o consiste en una unidad de nucleótido repetitiva $(XGX)_7$ (SEQ ID N.º: 16), donde cada X es 5-metilcitosina.

30

[0041] La mayoría de las secuencias de oligonucleótidos preferidas que comprenden o consisten en una unidad de nucleótido repetitiva $(XGX)_m$ ha sido identificada en la tabla 2 como la SEQ ID N.º: 119-132.

Un oligonucleótido preferido que comprende o consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato comprende una de las secuencias de base SEQ ID NO: 119 o 120 y tiene una longitud de 12-36 nucleótidos, más preferiblemente 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 o 36 nucleótidos.

35

Un oligonucleótido aún más preferido consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato y comprende una de las secuencias de base SEQ ID NO: 119 o 120 y tiene una longitud de 16-36 nucleótidos, más preferiblemente 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 o 36 nucleótidos.

La mayoría de oligonucleótidos preferidos consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato, tiene una secuencia de base que consiste en una de las secuencias de base SEQ ID NO: 119 o 120 y tiene una longitud de 12 nucleótidos.

40

Un oligonucleótido preferido que comprende o consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato comprende una de las secuencias de base SEQ ID NO: 121 o 122 y tiene una longitud de 15-36 nucleótidos, más preferiblemente 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 o 36 nucleótidos.

Un oligonucleótido aún más preferido consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato y comprende una de las secuencias de base SEQ ID NO: 90-106 y tiene una longitud de 15-36 nucleótidos, más preferiblemente 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 o 36 nucleótidos.

45

La mayoría de oligonucleótidos preferidos consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato, tiene una secuencia de base que consiste en una de las secuencias de base SEQ ID NO: 121 o 122 y tiene una longitud de 15 nucleótidos.

Un oligonucleótido preferido que comprende o consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato comprende una de las secuencias de base SEQ ID NO: 123 o 124 y tiene una longitud de 18-36 nucleótidos, más preferiblemente 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 o 36 nucleótidos.

50

Un oligonucleótido aún más preferido consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato y comprende una de las secuencias de base SEQ ID NO: 123 o 124 y tiene una longitud de 18-36 nucleótidos, más preferiblemente 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 o 36 nucleótidos.

La mayoría de oligonucleótidos preferidos consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato, tiene una secuencia de base que consiste en una de las secuencias de base SEQ ID NO: 123 o 124 y tiene una longitud de 18 nucleótidos.

55

Un oligonucleótido preferido que comprende o consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato comprende una de las secuencias de base SEQ ID NO: 125 o 126 y tiene una longitud de 21-36 nucleótidos, más preferiblemente 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 o 36 nucleótidos.

Un oligonucleótido aún más preferido consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato y comprende una de las secuencias de base SEQ ID NO: 125 o 126 y tiene una longitud de 21-36 nucleótidos, más preferiblemente 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 o 36 nucleótidos.

60

La mayoría oligonucleótido preferido consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato, tiene una secuencia de base que consiste en una de las secuencias de base SEQ ID NO: 125 o 126 y tiene una longitud de 21 nucleótidos.

Un oligonucleótido preferido que comprende o consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato comprende una de las secuencias de base SEQ ID NO: 127 o 128 y tiene una longitud de 24-36 nucleótidos, más preferiblemente 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 o 36 nucleótidos.

65

Un oligonucleótido aún más preferido consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato y comprende una de las secuencias de base SEQ ID NO: 127 o 128 y tiene una longitud de 24-36 nucleótidos, más preferiblemente 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 o 36 nucleótidos.

La mayoría de oligonucleótidos preferidos consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato, tiene una secuencia de base que consiste en una de las secuencias de base SEQ ID NO: 127 o 128 y tiene una longitud de 24 nucleótidos.

Un oligonucleótido preferido que comprende o consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato comprende una de las secuencias de base SEQ ID NO: 129 o 130 y tiene una longitud de 27-36 nucleótidos, más preferiblemente 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 o 36 nucleótidos.

Un oligonucleótido aún más preferido consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato y comprende una de las secuencias de base SEQ ID NO: 129 o 130 y tiene una longitud de 27-36 nucleótidos, más preferiblemente 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 o 36 nucleótidos.

La mayoría de oligonucleótidos preferidos consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato, tiene una secuencia de base que consiste en una de las secuencias de base SEQ ID NO: 129 o 130 y tiene una longitud de 27 nucleótidos.

Un oligonucleótido preferido que comprende o consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato comprende una de las secuencias de base SEQ ID NO: 131 o 132 y tiene una longitud de 30-36 nucleótidos, más preferiblemente 30, 31, 32, 33, 34, 35 o 36 nucleótidos.

Un oligonucleótido aún más preferido consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato y comprende una de las secuencias de base SEQ ID NO: 131 o 132 y tiene una longitud de 30-36 nucleótidos, más preferiblemente 30, 31, 32, 33, 34, 35 o 36 nucleótidos.

La mayoría de oligonucleótidos preferidos consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato, tiene una secuencia de base que consiste en una de las secuencias de base SEQ ID NO: 131 o 132 y tiene una longitud de 30 nucleótidos.

[0042] En otra forma de realización de la divulgación, un oligonucleótido que comprende o consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato y que comprende una 5-metilcitosina se representa por una secuencia de nucleótidos que comprende o consiste en una secuencia que enlaza (o es capaz de enlazar), está dirigida a, hibrida (o es capaz de hibridar) y/o es antisentido complementaria a una $(CGG)_n$ repetición en una transcripción y es particularmente útil para el tratamiento, retraso, mejora y/o prevención de síndrome humano X frágil, provocado por expansión de repetición en el gen FMR1.

Preferiblemente, estos genes son de origen humano.

En una forma de realización preferida, un oligonucleótido definido como que es antisentido complementario para enlazar (o es capaz de enlazar), hibridar (o es capaz de hibridar) o está dirigido a una $(CGG)_n$ repetición comprende o consiste en una unidad de nucleótido repetitiva $(XXG)_m$ y tiene una longitud comprendida de 12 a 36 nucleótidos y donde cada X es C o 5-metilcitosina, de manera que al menos un X es 5-metilcitosina.

M es un número entero. En el contexto de esta forma de realización, m puede ser 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12.

Un valor preferido para m es 7. Un oligonucleótido más preferido por lo tanto comprende o consiste en una unidad de nucleótido repetitivo $(XXG)_m$, donde cada X es C o 5-metilcitosina, de manera que al menos un X es 5-metilcitosina y m es un número entero de 4 a 12 (SEQ ID N.º: 22 a 30).

Un oligonucleótido aún más preferido comprende o consiste en una unidad de nucleótido repetitiva $(XXG)_m$, donde cada X es 5-metilcitosina y m es un número entero de 4 a 12 (SEQ ID N.º: 22 a 30).

Un oligonucleótido aún más preferido por lo tanto comprende o consiste en una unidad de nucleótido repetitiva $(XXG)_7$ (SEQ ID N.º: 25), donde cada X es C o 5-metilcitosina, de manera que al menos un X es 5-metilcitosina.

Un oligonucleótido aún más preferido comprende o consiste en una unidad de nucleótido repetitiva $(XXG)_7$ (SEQ ID N.º: 25), donde cada X es 5-metilcitosina.

La mayoría de las secuencias de oligonucleótidos preferidos que comprenden o consisten en una unidad de nucleótido repetitiva $(XXG)_m$ ha sido identificada en la tabla 2 como la SEQ ID N.º: 133-146.

Un oligonucleótido preferido que comprende o consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato comprende una de las secuencias de base SEQ ID NO: 133 o 134 y tiene una longitud de 12-36 nucleótidos, más preferiblemente 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 o 36 nucleótidos.

Un oligonucleótido aún más preferido consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato y comprende una de las secuencias de base SEQ ID NO: 133 o 134 y tiene una longitud de 12-36 nucleótidos, más preferiblemente 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 o 36 nucleótidos.

La mayoría de oligonucleótidos preferidos consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato, tiene una secuencia de base que consiste en una de las secuencias de base SEQ ID NO: 133 o 134 y tiene una longitud de 12 nucleótidos.

Un oligonucleótido preferido que comprende o consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato comprende una de las secuencias de base SEQ ID NO: 135 o 136 y tiene una longitud de 15-36 nucleótidos, más preferiblemente 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 o 36 nucleótidos.

Un oligonucleótido aún más preferido consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato y comprende una de las secuencias de base SEQ ID NO: 135 o 136 y tiene una longitud de 15-36 nucleótidos, más preferiblemente 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 o 36 nucleótidos.

La mayoría de los oligonucleótidos preferidos consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato, tiene una secuencia de base que consiste en una de las secuencias de base SEQ ID NO: 135 o 136 y tiene una longitud de 15 nucleótidos.

Un oligonucleótido preferido que comprende o consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato comprende una de las secuencias de base SEQ ID NO: 137 o 138 y tiene una longitud de 18-36 nucleótidos, más preferiblemente 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 o 36 nucleótidos.

- Un oligonucleótido aún más preferido consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato y comprende una de las secuencias de base SEQ ID NO: 137 o 138 y tiene una longitud de 18-36 nucleótidos, más preferiblemente 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 o 36 nucleótidos.
- La mayoría de oligonucleótidos preferidos consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato, tiene una secuencia de base que consiste en una de las secuencias de base SEQ ID NO: 137 o 138 y tiene una longitud de 18 nucleótidos.
- Un oligonucleótido preferido que comprende o consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato comprende una de las secuencias de base SEQ ID NO: 139 o 140 y tiene una longitud de 21-36 nucleótidos, más preferiblemente 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 o 36 nucleótidos.
- Un oligonucleótido aún más preferido consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato y comprende una de las secuencias de base SEQ ID NO: 139 o 140 y tiene una longitud de 21-36 nucleótidos, más preferiblemente 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 o 36 nucleótidos.
- La mayoría de los oligonucleótidos preferidos consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato, tiene una secuencia de base que consiste en una de las secuencias de base SEQ ID NO: 139 o 140 y tiene una longitud de 21 nucleótidos.
- Un oligonucleótido preferido que comprende o consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato comprende una de las secuencias de base SEQ ID NO: 141 o 142 y tiene una longitud de 24-36 nucleótidos, más preferiblemente 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 o 36 nucleótidos.
- Un oligonucleótido aún más preferido consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato y comprende una de las secuencias de base SEQ ID NO: 141 o 142 y tiene una longitud de 24-36 nucleótidos, más preferiblemente 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 o 36 nucleótidos.
- La mayoría de los oligonucleótidos preferidos consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato, tiene una secuencia de base que consiste en una de las secuencias de base SEQ ID NO: 141 o 142 y tiene una longitud de 24 nucleótidos.
- Un oligonucleótido preferido que comprende o consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato comprende una de las secuencias de base SEQ ID NO: 143 o 144 y tiene una longitud de 27-36 nucleótidos, más preferiblemente 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 o 36 nucleótidos.
- Un oligonucleótido aún más preferido consiste en 2'-O-metil fosforotioato y comprende una de las secuencias de base SEQ ID NO: 143 o 144 y tiene una longitud de 27-36 nucleótidos, más preferiblemente 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 o 36 nucleótidos.
- La mayoría de oligonucleótidos preferidos consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato, tiene una secuencia de base que consiste en una de las secuencias de base SEQ ID NO: 143 o 144 y tiene una longitud de 27 nucleótidos.
- Un oligonucleótido preferido que comprende o consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato comprende una de las secuencias de base SEQ ID NO: 145 o 146 y tiene una longitud de 30-36 nucleótidos, más preferiblemente 30, 31, 32, 33, 34, 35 o 36 nucleótidos.
- Un oligonucleótido aún más preferido consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato y comprende una de las secuencias de base SEQ ID NO: 145 o 146 y tiene una longitud de 30-36 nucleótidos, más preferiblemente 30, 31, 32, 33, 34, 35 o 36 nucleótidos.
- La mayoría de oligonucleótidos preferidos consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato, tiene una secuencia de base que consiste en una de las secuencias de base SEQ ID NO: 145 o 146 y tiene una longitud de 30 nucleótidos.
- [0043] En otra forma de realización de la divulgación, un oligonucleótido que comprende o consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato y que comprende una 5-metilcitosina y/o un 5-metiluracilo, se representa por una secuencia de nucleótidos que comprende o consiste en una secuencia que enlaza (o es capaz de enlazar), está dirigido a, hibrida (o es capaz de hibridar) y/o es antisentido complementaria a una $(GAA)_n$ repetición en una transcripción y es particularmente útil para el tratamiento, retraso y/o prevención del trastorno genético humano ataxia de Friedreich.
- En una forma de realización preferida, un oligonucleótido definido como que es complementario inverso para enlazar (o poder enlazar), hibridar (o poder hibridar) o dirigirse a una $(GAA)_n$ repetición comprende o consiste en una unidad de nucleótido repetitiva $(YYX)_m$ y tiene una longitud comprendida de 12 a 36 nucleótidos y donde cada X es C o 5-metilcitosina, y cada Y es U o 5-metiluracilo de manera que al menos un X es 5-metilcitosina y/o al menos un Y es 5-metiluracilo. M es un número entero.
- En el contexto de esta forma de realización, m puede ser 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12.
- Un valor preferido para m es 7.
- Un oligonucleótido más preferido por lo tanto comprende o consiste en una unidad de nucleótido repetitiva $(YYX)_m$, donde cada X es C o 5-metilcitosina y cada Y es U o 5-metiluracilo, de manera que al menos un X es 5-metilcitosina y/o al menos un Y es 5-metiluracilo, y m es un número entero de 4 a 12 (SEQ ID N.º: 31 a 39).
- Un oligonucleótido aún más preferido comprende o consiste en una unidad de nucleótido repetitiva $(YYX)_m$, donde cada X es 5-metilcitosina, y/o cada Y es 5-metiluracilo, y m es un número entero de 4 a 12 (SEQ ID N.º: 31 a 39).
- Un oligonucleótido aún más preferido por lo tanto comprende o consiste en una unidad de nucleótido repetitiva $(YYX)_7$ (SEQ ID N.º: 34), donde cada X es C o 5-metilcitosina, y cada Y es U o 5-metiluracilo de manera que al menos un X es 5-metilcitosina y/o al menos un Y es 5-metiluracilo.
- Un oligonucleótido aún más preferido comprende o consiste en una unidad de nucleótido repetitiva $(YYX)_7$ (SEQ ID N.º: 34), donde cada X es 5-metilcitosina, y/o cada Y es 5-metiluracilo.
- La mayoría de las secuencias de oligonucleótidos preferidos que comprenden o consisten en una unidad de nucleótido repetitiva $(XYG)_m$ ha sido identificada en la tabla 2 como la SEQ ID N.º: 147-167.

[0044] Un oligonucleótido preferido que comprende o consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato comprende una de las secuencias de base SEQ ID NO: 166 o 167 y tiene una longitud de 36 nucleótidos.

Un oligonucleótido aún más preferido consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato y tiene una secuencia de base que consiste en una de las secuencias de base SEQ ID NO: 166 o 167 y tiene una longitud de 36 nucleótidos.

5

[0045] En otra forma de realización de la divulgación, un oligonucleótido antisentido que comprende o consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato y que comprende una 5-metilcitosina se representa por una secuencia de nucleótidos que comprende o consiste en una secuencia que enlaza (o es capaz de enlazar), hibrida (o es capaz de hibridar), está dirigido a y/o es antisentido complementario a una $(CCG)_n$ o $(GCC)_n$ repetición en una transcripción y es particularmente útil para el tratamiento, retraso, mejora y/o prevención del trastorno genético humano retraso mental del XE frágil, provocado por la expansión de repetición en el gen FMR2.

Preferiblemente, estos genes son de origen humano.

En una forma de realización preferida, un oligonucleótido definido como que es antisentido complementario para enlazar (o poder enlazar), hibridar (o poder hibridar) o dirigirse a $(CCG)_n$ repetición comprende o consiste en una unidad de nucleótido repetitiva $(XGG)_m$ o $(GGX)_m$ y tiene una longitud comprendida de 12 a 36 nucleótidos y donde cada X es C o 5-metilcitosina. M es un número entero.

En el contexto de esta forma de realización, m puede ser 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12.

Un valor preferido para m es 7.

Un oligonucleótido más preferido por lo tanto comprende o consiste en una unidad de nucleótido repetitiva $(XGG)_m$ o $(GGX)_m$, donde cada X es C o 5-metilcitosina y m es un número entero de 4 a 12 (SEQ ID N.º: 49 a 57) o (SEQ ID N.º: 40 a 48).

20

Un oligonucleótido aún más preferido comprende o consiste en una unidad de nucleótido repetitiva $(XGG)_m$ o $(GGX)_m$, donde cada X es 5-metilcitosina y m es un número entero de 4 a 12 (SEQ ID N.º: 49 a 57) o (SEQ ID N.º: 40 a 48).

25

Un oligonucleótido aún más preferido por lo tanto comprende o consiste en una unidad de nucleótido repetitiva $(XGG)_7$ (SEQ ID N.º: 52) o $(GGX)_7$ (SEQ ID N.º: 43), donde cada X es C o 5-metilcitosina.

Un oligonucleótido aún más preferido comprende o consiste en una unidad de nucleótido repetitiva $(XGG)_7$ (SEQ ID N.º: 52) o $(GGX)_7$ (SEQ ID N.º: 43), donde cada X es 5-metilcitosina.

30

La mayoría de secuencias de oligonucleótidos preferidas que comprenden o consisten en una unidad de nucleótido repetitiva $(GGX)_m$ ha sido identificada en la tabla 2 como la SEQ ID N.º: 168-177.

[0046] Un oligonucleótido preferido que comprende o consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato comprende la secuencia de base SEQ ID N.º: 168 y tiene una longitud de 12-36 nucleótidos, más preferiblemente 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 o 36 nucleótidos.

35

Un oligonucleótido aún más preferido consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato y comprende secuencias de base SEQ ID NO: 168 y tiene una longitud de 12-36 nucleótidos, más preferiblemente 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 o 36 nucleótidos.

La mayoría de oligonucleótidos preferidos consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato, tiene su secuencia de base que consiste en secuencias de base SEQ ID NO: 168 y tiene una longitud de 12 nucleótidos.

40

Un oligonucleótido preferido que comprende o consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato comprende la secuencia de base SEQ ID N.º: 169 y tiene una longitud de 15-36 nucleótidos, más preferiblemente 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 o 36 nucleótidos.

Un oligonucleótido aún más preferido consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato y comprende secuencia de base SEQ ID N.º: 169 y tiene una longitud de 15-36 nucleótidos, más preferiblemente 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 o 36 nucleótidos.

45

La mayoría de oligonucleótidos preferidos consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato, tiene su secuencia de base que consiste en la secuencia de base SEQ ID N.º: 169 y tiene una longitud de 15 nucleótidos.

Un oligonucleótido preferido que comprende o consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato comprende la secuencia de base SEQ ID N.º: 170 y tiene una longitud de 18-36 nucleótidos, más preferiblemente 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 o 36 nucleótidos.

50

Un oligonucleótido aún más preferido consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato y comprende la secuencia de base SEQ ID N.º: 170 y tiene una longitud de 18-36 nucleótidos, más preferiblemente 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 o 36 nucleótidos.

La mayoría de oligonucleótidos preferidos consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato, tiene su secuencia de base que consiste en la secuencia de base SEQ ID N.º: 170 y tiene una longitud de 18 nucleótidos.

55

Un oligonucleótido preferido que comprende o consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato comprende una de las secuencias de base SEQ ID NO: 171-174 tiene una longitud de 12-36 nucleótidos, más preferiblemente 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 o 36 nucleótidos.

Un oligonucleótido aún más preferido consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato y comprende una de las secuencias de base SEQ ID NO: 171-174 y tiene una longitud de 21-36 nucleótidos, más preferiblemente 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 o 36 nucleótidos.

60

La mayoría de los oligonucleótidos preferidos consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato, tiene su secuencia de base que consiste en una de las secuencias de base SEQ ID NO: 171-174 y tiene una longitud de 21 nucleótidos.

- Un oligonucleótido preferido que comprende o consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato comprende la secuencia de base SEQ ID N.º: 175 y tiene una longitud de 24-36 nucleótidos, más preferiblemente 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 o 36 nucleótidos.
- 5 Un oligonucleótido aún más preferido consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato y comprende la secuencia de base SEQ ID N.º: 175 y tiene una longitud de 24-36 nucleótidos, más preferiblemente 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 o 36 nucleótidos.
- La mayoría de oligonucleótidos preferidos consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato, tiene su secuencia de base que consiste en la secuencia de base SEQ ID N.º: 175 y tiene una longitud de 24 nucleótidos.
- 10 Un oligonucleótido preferido que comprende o consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato ARN comprende la secuencia de base SEQ ID N.º: 176 y tiene una longitud de 27-36 nucleótidos, más preferiblemente 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 o 36 nucleótidos.
- Un oligonucleótido aún más preferido consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato y comprende la secuencia de base SEQ ID N.º: 176 y tiene una longitud de 27-36 nucleótidos, más preferiblemente 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 o 36 nucleótidos.
- 15 La mayoría de oligonucleótidos preferidos consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato, tiene su secuencia de base que consiste en la secuencia de base SEQ ID N.º: 176 y tiene una longitud de 27 nucleótidos.
- Un oligonucleótido preferido que comprende o consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato comprende la secuencia de base SEQ ID N.º: 177 y tiene una longitud de 30-36 nucleótidos, más preferiblemente 30, 31, 32, 33, 34, 35 o 36 nucleótidos.
- 20 Un oligonucleótido aún más preferido consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato y comprende la secuencia de base SEQ ID N.º: 177 y tiene una longitud de 30-36 nucleótidos, más preferiblemente 30, 31, 32, 33, 34, 35 o 36 nucleótidos.
- La mayoría de oligonucleótidos preferidos consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato, tiene su secuencia de base que consiste en la secuencia de base SEQ ID N.º: 177 y tiene una longitud de 30 nucleótidos.
- 25 [0047] La mayoría de secuencias de oligonucleótidos preferidos que comprenden o consisten en una unidad de nucleótido repetitiva (XGG)_m ha sido identificada en la tabla 2 como la SEQ ID N.º: 178-184.
- [0048] Un oligonucleótido preferido que comprende o consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato comprende la secuencia de base SEQ ID N.º: 178 y tiene una longitud de 12-36 nucleótidos, más preferiblemente 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 o 36 nucleótidos.
- 30 Un oligonucleótido aún más preferido consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato y comprende la secuencia de base SEQ ID N.º: 178 y tiene una longitud de 12-36 nucleótidos, más preferiblemente 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 o 36 nucleótidos.
- 35 La mayoría de oligonucleótidos preferidos consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato, tiene su secuencia de base que consiste en la secuencia de base SEQ ID N.º: 178 y tiene una longitud de 12 nucleótidos.
- Un oligonucleótido preferido que comprende o consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato comprende la secuencia de base SEQ ID N.º: 179 y tiene una longitud de 15-36 nucleótidos, más preferiblemente 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 o 36 nucleótidos.
- 40 Un oligonucleótido aún más preferido consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato y comprende la secuencia de base SEQ ID N.º: 179 y tiene una longitud de 15-36 nucleótidos, más preferiblemente 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 o 36 nucleótidos.
- La mayoría de oligonucleótidos preferidos consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato, tiene su secuencia de base que consiste en la secuencia de base SEQ ID N.º: 179 y tiene una longitud de 15 nucleótidos.
- 45 Un oligonucleótido preferido que comprende o consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato comprende secuencias de base SEQ ID NO: 180 y tiene una longitud de 18-36 nucleótidos, más preferiblemente 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 o 36 nucleótidos.
- Un oligonucleótido aún más preferido consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato y comprende la secuencia de base SEQ ID N.º: 180 y tiene una longitud de 18-36 nucleótidos, más preferiblemente 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 o 36 nucleótidos.
- 50 La mayoría de oligonucleótidos preferidos consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato, tiene su secuencia de base que consiste en la secuencia de base SEQ ID N.º: 180 y tiene una longitud de 18 nucleótidos.
- Un oligonucleótido preferido que comprende o consistente en ARN 2'-O-metil fosforotioato comprende la secuencia de base SEQ ID N.º: 181 y tiene una longitud de 21-36 nucleótidos, más preferiblemente 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 o 36 nucleótidos.
- 55 Un oligonucleótido aún más preferido consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato ARN y comprende la secuencia de base SEQ ID N.º: 181 y tiene una longitud de 21-36 nucleótidos, más preferiblemente 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 o 36 nucleótidos.
- La mayoría de oligonucleótidos preferidos consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato, tiene su secuencia de base que consiste en la secuencia de base SEQ ID N.º: 181 y tiene una longitud de 21 nucleótidos.
- 60 Un oligonucleótido preferido que comprende o consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato comprende la secuencia de base SEQ ID N.º: 182 y tiene una longitud de 24-36 nucleótidos, más preferiblemente 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 o 36 nucleótidos.
- Un oligonucleótido aún más preferido consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato y comprende la secuencia de base SEQ ID N.º: 182 y tiene una longitud de 24-36 nucleótidos, más preferiblemente 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 o 36 nucleótidos.
- 65

- La mayoría de oligonucleótidos preferidos consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato, tiene su secuencia de base que consiste en la secuencia de base SEQ ID N.º: 182 y tiene una longitud de 24 nucleótidos.
- Un oligonucleótido preferido que comprende o consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato comprende la secuencia de base SEQ ID N.º: 183 y tiene una longitud de 27-36 nucleótidos, más preferiblemente 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 o 36 nucleótidos.
- Un oligonucleótido aún más preferido consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato y comprende la secuencia de base SEQ ID N.º: 183 y tiene una longitud de 27-36 nucleótidos, más preferiblemente 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 o 36 nucleótidos.
- La mayoría de oligonucleótidos preferidos consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato, tiene su secuencia de base que consiste en la secuencia de base SEQ ID N.º: 183 y tiene una longitud de 27 nucleótidos.
- Un oligonucleótido preferido que comprende o consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato comprende la secuencia de base SEQ ID N.º: 184 y tiene una longitud de 30-36 nucleótidos, más preferiblemente 30, 31, 32, 33, 34, 35 o 36 nucleótidos.
- Un oligonucleótido aún más preferido consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato y comprende la secuencia de base SEQ ID N.º: 184 y tiene una longitud de 30-36 nucleótidos, más preferiblemente 30, 31, 32, 33, 34, 35 o 36 nucleótidos.
- La mayoría de oligonucleótidos preferidos consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato, tiene su secuencia de base que consiste en la secuencia de base SEQ ID N.º: 184 y tiene una longitud de 30 nucleótidos.
- [0049] En otra forma de realización de la divulgación, un oligonucleótido que comprende o consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato y que comprende una 5-metilcitosina y/o una 2,6-diaminopurina se representa por una secuencia de nucleótidos que comprende o consiste en una secuencia que enlaza (o es capaz de enlazar), hibrida (o es capaz de hibridar), está dirigida a y/o es antisentido complementaria a una (CCUG)_n repetición en una transcripción y es particularmente útil para el tratamiento, retraso y/o prevención del trastorno genético humano distrofia miotónica del tipo 2 (DM2), provocado por expansiones de repetición en el gen DM2/ZNF9. Preferiblemente, estos genes son de origen humano.
- En una forma de realización preferida, un oligonucleótido definido como que es antisentido complementario para enlazar (o poder enlazar), hibridar (o poder hibridar) o dirigirse a una (CCUG)_n repetición comprende o consiste en una unidad de nucleótido repetitiva (XZGG)_m y tiene una longitud comprendida de 12 a 36 nucleótidos y donde cada X es C o 5-metilcitosina, y cada Z es un o 2,6-diaminopurina de manera que al menos un X es 5-metilcitosina y/o al menos una Z es 2,6-diaminopurina.
- M es un número entero.
- En el contexto de esta forma de realización, m puede ser 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9.
- Un valor preferido para m es 5.
- Un oligonucleótido más preferido por lo tanto comprende o consiste en una unidad de nucleótido repetitiva (XZGG)_m, donde cada X es C o 5-metilcitosina y cada Z es una o 2,6-diaminopurina, de manera que al menos un X es 5-metil-citosina y/o al menos una A es 2,6-diaminopurina y m es un número entero de 3 a 9 (SEQ ID N.º: 63 a 69).
- Un oligonucleótido aún más preferido comprende o consiste en una unidad de nucleótido repetitiva (XZGG)_m, donde cada X es 5-metilcitosina y/o cada Z es 2,6-diaminopurina y m es un número entero de 3 a 9 (SEQ ID N.º: 63 a 69).
- Un oligonucleótido aún más preferido por lo tanto comprende o consiste en una unidad de nucleótido repetitiva (XZGG)₅ (SEQ ID N.º: 65), donde cada X es C o 5-metilcitosina y cada Z es una A o 2,6-diaminopurina, de manera que al menos una X es 5-metilcitosina y/o al menos una Z es 2,6-diaminopurina.
- Un oligonucleótido aún más preferido comprende o consiste en una unidad de nucleótido repetitiva (XZGG)₅ (SEQ ID N.º: 65), donde cada X es 5-metil-citosina y/o cada Z es 2,6-diaminopurina.
- La mayoría de secuencias de oligonucleótidos preferidas que comprenden o consisten en una unidad de nucleótido repetitiva (XZGG)_m ha sido identificada en la tabla 2 como la SEQ ID N.º: 193-208.
- Un oligonucleótido preferido que comprende o consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato comprende una de las secuencias de base SEQ ID NO: 193 o 194 y tiene una longitud de 12-36 nucleótidos, más preferiblemente 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 o 36 nucleótidos.
- Un oligonucleótido aún más preferido consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato y comprende una de las secuencias de base SEQ ID NO: 193 o 194 y tiene una longitud de 12-36 nucleótidos, más preferiblemente 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 o 36 nucleótidos.
- La mayoría de oligonucleótidos preferidos consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato, tiene su secuencia de base que consiste en una de las secuencias de base SEQ ID NO: 193 o 194 y tiene una longitud de 12 nucleótidos.
- Un oligonucleótido preferido que comprende o consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato comprende una de las secuencias de base SEQ ID NO: 195 o 196 y tiene una longitud de 16-36 nucleótidos, más preferiblemente 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 o 36 nucleótidos.
- Un oligonucleótido aún más preferido consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato y comprende una de las secuencias de base SEQ ID NO: 195 o 196 y tiene una longitud de 16-36 nucleótidos, más preferiblemente 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 o 36 nucleótidos.
- La mayoría de oligonucleótidos preferidos consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato, tiene su secuencia de base que consiste en una de las secuencias de base SEQ ID NO: 195 o 196 y tiene una longitud de 16 nucleótidos.

Un oligonucleótido preferido que comprende o consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato comprende una de las secuencias de base SEQ ID NO: 197-200 y tiene una longitud de 20-36 nucleótidos, más preferiblemente 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 o 36 nucleótidos.

5 Un oligonucleótido aún más preferido consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato y comprende una de las secuencias de base SEQ ID NO: 197-200 y tiene una longitud de 20-36 nucleótidos, más preferiblemente 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 o 36 nucleótidos.

La mayoría de oligonucleótidos preferidos consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato, tiene su secuencia de base que consiste en una de las secuencias de base SEQ ID NO: 197-200 y tiene una longitud de 20 nucleótidos.

10 Un oligonucleótido preferido que comprende o consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato comprende una de las secuencias de base SEQ ID NO: 201 o 202 y tiene una longitud de 24-36 nucleótidos, más preferiblemente 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 o 36 nucleótidos.

Un oligonucleótido aún más preferido consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato y comprende una de las secuencias de base SEQ ID NO: 201 o 202 y tiene una longitud de 24-36 nucleótidos, más preferiblemente 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 o 36 nucleótidos.

15 La mayoría de oligonucleótidos preferidos consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato, tiene su secuencia de base que consiste en una de las secuencias de base SEQ ID NO: 201 o 202 y tiene una longitud de 24 nucleótidos.

[0050] Un oligonucleótido preferido que comprende o consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato comprende una de las secuencias de base SEQ ID NO: 203 o 204 y tiene una longitud de 28-36 nucleótidos, más preferiblemente 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 o 36 nucleótidos.

20 Un oligonucleótido aún más preferido consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato y comprende una de las secuencias de base SEQ ID NO: 203 o 204 y tiene una longitud de 28-36 nucleótidos, más preferiblemente 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 o 36 nucleótidos.

25 La mayoría de oligonucleótidos preferidos consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato, tiene su secuencia de base que consiste en una de las secuencias de base SEQ ID NO: 203 o 204 y tiene una longitud de 28 nucleótidos.

Un oligonucleótido preferido que comprende o consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato comprende una de las secuencias de base SEQ ID NO: 205 o 206 y tiene una longitud de 32-36 nucleótidos, más preferiblemente 32, 33, 34, 35 o 36 nucleótidos.

30 Un oligonucleótido aún más preferido consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato y comprende una de las secuencias de base SEQ ID NO: 205 o 206 y tiene una longitud de 32-36 nucleótidos, más preferiblemente 32, 33, 34, 35 o 36 nucleótidos.

La mayoría de oligonucleótidos preferidos consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato, tiene su secuencia de base que consiste en una de las secuencias de base SEQ ID NO: 205 o 206 y tiene una longitud de 32 nucleótidos.

35 Un oligonucleótido preferido que comprende o consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato comprende una de las secuencias de base SEQ ID NO: 207 o 208 y tiene una longitud de 36 nucleótidos.

Un oligonucleótido aún más preferido consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato y tiene su secuencia de base que consiste en una de las secuencias de base SEQ ID NO: 207 o 208 y tiene una longitud de 36 nucleótidos.

[0051] En otra forma de realización de la divulgación, un oligonucleótido que comprende o consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato y que comprende un 5-metiluracilo y/o una 2,6-diaminopurina se representa por una secuencia de nucleótidos que comprende o consiste en una secuencia que enlaza (o es capaz de enlazar), hibrida (o es capaz de hibridar), se dirige a y/o es antisentido complementaria a una (AUUCU)_n repetición en un intrón y es particularmente útil para el tratamiento, retraso, mejora y/o prevención del trastorno genético humano ataxia espinocerebelar de tipo 10 (SCA10).

45 Preferiblemente, este gen es de origen humano.

En una forma de realización preferida, un oligonucleótido definido como que es antisentido complementario para enlazar (poder enlazar), hibridar (o poder hibridar) o dirigirse a una (AUUCU)_n repetición que comprende o consiste en una unidad de nucleótido repetitiva (ZGZZY)_m y tiene una longitud comprendida de 12 a 36 nucleótidos y donde cada Y es U o 5-metiluracilo y cada Z es una o 2,6-diaminopurina, de manera que al menos un Y es 5-metiluracilo y/o al menos un Z es 2,6-diaminopurina.

50 m es un número entero.

En el contexto de esta forma de realización, m puede ser 3, 4, 5, 6, 7.

Un valor preferido para m es 4.

55 Un oligonucleótido más preferido por lo tanto comprende o consiste en una unidad de nucleótido repetitiva (ZGZZY)_m, donde cada Y es U o 5-metiluracilo, y cada Z es A o 2,6-diaminopurina de manera que al menos un Y es 5-metiluracilo y/o al menos un Z es 2,6-diaminopurina y m es un número entero de 3 a 7 (SEQ ID N.º: 58 a 62).

60 Un oligonucleótido aún más preferido comprende o consiste en una unidad de nucleótido repetitiva (ZGZZY)_m, donde cada Y es 5-metiluracilo y/o cada Z es 2,6-diaminopurina, y m es un número entero de 3 a 7 (SEQ ID N.º: 58 a 62).

Un oligonucleótido aún más preferido por lo tanto comprende o consiste en una unidad de nucleótido repetitiva (ZGZZY)₄ (SEQ ID N.º: 59), donde cada Y es C o 5-metiluracilo y cada Z es A o 2,6-diaminopurina de manera que al menos un Y es 5-metiluracilo y/o al menos un Z es 2,6-diaminopurina.

65 Un oligonucleótido aún más preferido comprende o consiste en una unidad de nucleótido repetitiva (ZGZZY)₄ (SEQ ID N.º: 59), donde cada Y es 5-metiluracilo y/o cada Z es 2,6-diaminopurina.

Muchas secuencias de oligonucleótidos preferidos que comprenden o consisten en una unidad de nucleótido repetitiva (ZGZZY)_m han sido identificadas en la tabla 2 como SEQ ID NO:185-192.

Un oligonucleótido preferido que comprende o consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato comprende la secuencia de base SEQ ID N.º: 185 y tiene una longitud de 15-36 nucleótidos, más preferiblemente 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 o 36 nucleótidos.

Un oligonucleótido aún más preferido consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato y comprende la secuencia de base SEQ ID N.º: 185 y tiene una longitud de 15-36 nucleótidos, más preferiblemente 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 o 36 nucleótidos.

La mayoría de oligonucleótidos preferidos consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato, tiene su secuencia de base que consiste en la secuencia de base SEQ ID N.º: 185 y tiene una longitud de 15 nucleótidos.

Un oligonucleótido preferido que comprende o consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato comprende una de las secuencias de base SEQ ID NO: 186-189 y tiene una longitud de 20-36 nucleótidos, más preferiblemente 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 o 36 nucleótidos.

Un oligonucleótido aún más preferido consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato y comprende una de las secuencias de base SEQ ID NO: 186-189 y tiene una longitud de 20-36 nucleótidos, más preferiblemente 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 o 36 nucleótidos.

La mayoría de oligonucleótidos preferidos consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato, tiene su secuencia de base que consiste en una de las secuencias de base SEQ ID NO: 186-189 y tiene una longitud de 20 nucleótidos.

Un oligonucleótido preferido que comprende o consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato comprende la secuencia de base SEQ ID N.º: 190 y tiene una longitud de 25-36 nucleótidos, más preferiblemente 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 o 36 nucleótidos.

Un oligonucleótido aún más preferido consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato y comprende secuencia de base SEQ ID N.º: 190 y tiene una longitud de 25-36 nucleótidos, más preferiblemente 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 o 36 nucleótidos.

La mayoría de oligonucleótidos preferidos consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato, tiene su secuencia de base que consiste en la secuencia de base SEQ ID N.º: 190 y tiene una longitud de 25 nucleótidos.

Un oligonucleótido preferido que comprende o consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato comprende la secuencia de base SEQ ID N.º: 191 y tiene una longitud de 30-36 nucleótidos, más preferiblemente 30, 31, 32, 33, 34, 35 o 36 nucleótidos.

Un oligonucleótido aún más preferido consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato y comprende la secuencia de base SEQ ID N.º: 191 y tiene una longitud de 30-36 nucleótidos, más preferiblemente 30, 31, 32, 33, 34, 35 o 36 nucleótidos.

La mayoría de oligonucleótidos preferidos consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato, tiene su secuencia de base que consiste en la secuencia de base SEQ ID N.º: 191 y tiene una longitud de 30 nucleótidos.

Un oligonucleótido preferido que comprende o consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato comprende la secuencia de base SEQ ID N.º: 192 y tiene una longitud de 35-36 nucleótidos, más preferiblemente 35 o 36 nucleótidos.

Un oligonucleótido aún más preferido consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato y comprende la secuencia de base SEQ ID N.º: 192 y tiene una longitud de 35-36 nucleótidos, más preferiblemente 35 o 36 nucleótidos.

La mayoría de oligonucleótidos preferidos consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato, tiene su secuencia de base que consiste en la secuencia de base SEQ ID N.º: 192 y tiene una longitud de 35 nucleótidos.

[0052] En otra forma de realización de la divulgación, un oligonucleótido que comprende o consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato y que comprende una 5-metilcitosina y/o un monómero abásico, y/o una inosina, se representa por una secuencia de nucleótidos que comprende o consiste en una secuencia que enlaza (o es capaz de enlazar), híbrida (o es capaz de hibridar), está dirigida y/o es inversa complementaria a una (GGGGCC)_n repetición presente en una C9ORF72 transcripción humana y es particularmente útil para el tratamiento, retraso, mejora y/o prevención del trastorno genético humano esclerosis lateral amiotrófica (ALS) o la demencia frontotemporal (FTD).

Preferiblemente, este gen es de origen humano.

En una forma de realización preferida, un oligonucleótido definido como que es complementario inverso para enlazar (o poder enlazar), hibridar (o poder hibridar) o dirigirse a una (GGGGCC)_n repetición comprende o consiste en una unidad de nucleótido repetitiva (GGXUXX)_m, (GGXQXX)_m, (GGXIXX)_m o (GGCCUC)_m, y tiene una longitud comprendida de 17 a 36 nucleótidos y donde cada X es C o 5-metilcitosina de manera que al menos un X es 5-metilcitosina, donde cada Q es un monómero abásico, donde cada I es una inosina y donde m es un número entero.

En el contexto de esta forma de realización, m puede ser 3, 4, 5, 6, 7.

Un valor preferido para m es 3 o 4.

Más preferiblemente, dicho oligonucleótido comprende o consiste en una unidad de nucleótido repetitiva SEQ ID N.º: 216-219 tal y como se define en la tabla 1.

Las secuencias de oligonucleótidos aún más preferidas que comprenden o consisten en una unidad de nucleótido repetitiva (GGXUXX)_m, (GGXQXX)_m, (GGXIXX)_m o (GGCCUC)_m han sido identificadas en la tabla 2 como SEQ ID NO:209-215.

Un oligonucleótido preferido que comprende o consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato comprende una de las secuencias de base SEQ ID NO: 209 o 211 y tiene una longitud de 17-36 nucleótidos, más preferiblemente 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 o 36 nucleótidos.

Un oligonucleótido aún más preferido consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato y comprende una de las secuencias de base SEQ ID NO: 209 o 211 y tiene una longitud de 17-36 nucleótidos, más preferiblemente 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 o 36 nucleótidos.

La mayoría de oligonucleótidos preferidos consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato tiene su secuencia de base que consiste en una de las secuencias de base SEQ ID NO: 209 o 211 y tiene una longitud de 17 o 18 nucleótidos.

Un oligonucleótido preferido que comprende o consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato comprende la secuencia de base SEQ ID N.º: 210 y tiene una longitud de 18-36 nucleótidos, más preferiblemente 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 o 36 nucleótidos.

Un oligonucleótido aún más preferido consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato y comprende la secuencia de base SEQ ID N.º: 210 y tiene una longitud de 18-36 nucleótidos, más preferiblemente 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 o 36 nucleótidos.

La mayoría de oligonucleótidos preferidos consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato tiene su secuencia de base que consiste en la secuencia de base SEQ ID N.º: 210 y tiene una longitud de 18 nucleótidos.

[0053] Un oligonucleótido preferido que comprende o consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato comprende una de las secuencias de base SEQ ID NO: 212 o 215 y tiene una longitud de 24-36 nucleótidos, más preferiblemente 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 o 36 nucleótidos.

Un oligonucleótido aún más preferido consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato y comprende una de las secuencias de base SEQ ID NO: 212 o 215 y tiene una longitud de 24-36 nucleótidos, más preferiblemente 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 o 36 nucleótidos.

La mayoría de oligonucleótidos preferidos consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato tiene su secuencia de base que consiste en una de las secuencias de base SEQ ID NO: 212 o 215 y tiene una longitud de 24 nucleótidos.

Un oligonucleótido preferido que comprende o consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato comprende la secuencia de base SEQ ID N.º: 213 y tiene una longitud de 24-36 nucleótidos, más preferiblemente 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 o 36 nucleótidos.

Un oligonucleótido aún más preferido consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato y comprende la secuencia de base SEQ ID N.º: 213 y tiene una longitud de 24-36 nucleótidos, más preferiblemente 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 o 36 nucleótidos.

La mayoría de oligonucleótidos preferidos consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato tiene su secuencia de base que consiste en secuencias de base SEQ ID NO: 213 y tiene una longitud de 24 nucleótidos.

Un oligonucleótido preferido que comprende o consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato comprende secuencia de base SEQ ID N.º: 214 y tiene una longitud de 24-36 nucleótidos, más preferiblemente 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 o 36 nucleótidos.

Un oligonucleótido aún más preferido consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato y comprende la secuencia de base SEQ ID N.º: 214 y tiene una longitud de 24-36 nucleótidos, más preferiblemente 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 o 36 nucleótidos.

La mayoría de oligonucleótidos preferidos consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato tiene su secuencia de base que consiste en las secuencias de base SEQ ID NO: 214 y tiene una longitud de 24 nucleótidos.

[0054] En una forma de realización, un oligonucleótido preferiblemente comprende o consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato, comprende una 5-metilcitosina y/o un 5-metiluracilo y/o una base 2,6-diaminopurina se representa por una secuencia de nucleótidos que comprende o consiste en al menos 12 a 36 nucleótidos consecutivos, dicho oligonucleótido se dirige, híbrida (o es capaz de hibridar), enlaza (o es capaz de enlazar) y/o es antisentido complementario a una repetición como se ha definido en la presente anteriormente más preferiblemente, dicha secuencia de nucleótidos que comprende o consiste en al menos 12 a 36 nucleótidos, aún más preferiblemente 15 a 24 y de la forma más preferible 20 o 21 nucleótidos.

La longitud de dicho oligonucleótido puede ser 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 o 36 nucleótidos.

Dicho oligonucleótido puede ser antisentido complementario a y/o capaz de hibridar a y/o capaz de dirigirse a y/o capaz de enlazar a una repetición en una región de codificación de una transcripción, preferiblemente un tracto de codificación poliglutamina (CAG)_n.

Dicho oligonucleótido también puede ser antisentido complementario a y/o capaz de hibridar a y/o capaz de dirigirse a y/o capaz de enlazar a una región no codificante por ejemplo 5' o 3' regiones no traducidas o secuencias intrónicas presentes en moléculas ARN precursoras.

En el contexto de la invención, la expresión "capaz de" se puede sustituir por "es capaz de".

[0055] En un segundo aspecto, la presente descripción se refiere a un oligonucleótido, que comprende uno o más sitios abásicos, tal y como se define además debajo a uno o ambos terminales.

Preferiblemente, 1 a 10, más preferiblemente 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 y de la forma más preferible 4 sitios abásicos están presentes en un terminal único o a ambos terminales del oligonucleótido.

Uno o más sitios abásicos pueden estar presentes y ambos terminales libres del oligonucleótido (5' y 3') o en solo uno.

El oligonucleótido según este aspecto de la divulgación está preferiblemente representado por un nucleótido o una secuencia de base que comprende o consiste en una secuencia que enlaza (o es capaz de enlazar), híbrida (o es capaz de hibridar), se dirige a y/o es antisentido complementario a un elemento repetitivo en una

transcripción de ARN seleccionado de (CAG)_n, (GCG)_n, (CGG)_n, (GAA)_n, (GCC)_n, (CCG)_n, (AUUCU)_n, (GGGGCC)_n o (CCUG)_n, como se ha indicado anteriormente.

Dicho oligonucleótido es preferiblemente un oligonucleótido monocatenario y puede además opcionalmente comprender cualquiera de las modificaciones como se ha discutido aquí, tal como una o más modificaciones de base, modificaciones de azúcar y/o modificaciones de esqueleto, tal como 5-metil-C, 5-metil-U, 2,6-diaminopurina, 2'-O-metil, fosforotioato y combinaciones de los mismos.

Debe entenderse que en este aspecto de la divulgación, estas modificaciones no son obligatorias.

El oligonucleótido según este aspecto de la divulgación, que comprende uno o más sitios abásicos a unos o ambos terminales tiene un parámetro mejorado sobre los oligonucleótidos sin tales sitios abásicos.

En este contexto, los parámetros pueden incluir: afinidad de enlace y/o cinética, actividad de silenciamiento, selectividad alélica, bioestabilidad, distribución (intratejido), absorción celular y/o tráfico, y/o inmunogenicidad de dicho oligonucleótido, como se ha explicado anteriormente aquí en relación con el parámetro mejorado de un oligonucleótido de la invención del primer aspecto.

Cada uno de los ensayos y definiciones proporcionadas aquí en relación con la mejora de un parámetro de un oligonucleótido del primer aspecto también sostiene un oligonucleótido del segundo aspecto.

[0056] Por debajo, un oligonucleótido que comprende o consiste en ARN 2'-O-metil fosforotioato, que comprende una 5-metilcitosina y/o una base 5-metiluracilo y se representa por un nucleótido o una secuencia de base que comprende (CUG)_m y así enlaza a (o puede enlazar), hibrida (o puede hibridar), se dirige y/o es antisentido complementario a (CAG)_n se toma como un ejemplo para ilustrar adicionalmente la invención.

Los parámetros similares definidos en el contexto de tal oligonucleótido podrían definirse por la persona experta para otros oligonucleótidos que se incluyen en el ámbito de la invención y que enlazan a (o pueden enlazar), hibridan (o pueden hidridar), se dirigen y/o son antisentido complementarios a otros repetidores como se ha identificado aquí.

Otros síntomas o similares se pueden identificar por la persona experta sobre otras enfermedades como se ha identificado aquí.

En una forma de realización preferida, en el contexto de la invención, un oligonucleótido como se ha diseñado aquí es capaz de atrasar y/o curar y/o tratar y/o prevenir y/o mejorar un trastorno genético humano como la enfermedad de Huntington (HD), ataxia espinocerebelar (SCA) tipo 1, 2, 3, 6, 7, 12 o 17, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), demencia frontotemporal (FTD), atrofia muscular bulbar y espinal ligada al cromosoma X (SBMA) y/o atrofia dentatorubropalidoluisiana (DRPLA) provocada por expansiones de repetición CAG en los transcritos de un HTT (SEQ ID N.º: 80), ATXN1 (SEQ ID N.º: 81), ATXN2 (SEQ ID N.º: 82) ATXN3 (SEQ ID N.º: 83), CACNA1A (SEQ ID N.º: 84), ATXN7 (SEQ ID N.º: 85), PPP2R2B (SEQ ID N.º: 86), TBP (SEQ ID N.º: 87), de AR (SEQ ID N.º: 88), ATN1 (SEQ ID NO:89) los genes cuando el oligonucleótido es capaz de reducir o disminuir la cantidad de transcripción (tóxica) de un alelo enfermo de un gen HTT, ATXN1, ATXN2 ATXN3; CACNA1A, ATXN7; PPP2R2B, TBP, AR o ATN1 en una célula de un paciente, en un tejido de un paciente y/o en un paciente.

En una forma de realización, dichos genes HTT, ATXN1, ATXN2 ATXN3; CACNA1A, ATXN7; PPP2R2B, TBP, AR o ATN1 son genes humanos.

En el caso de HD, una región de repetición CAG expandida está presente en el exón 1 del gen HTT en el genoma de un paciente.

Una región de repetición CAG expandida se puede definir aquí como que comprende una repetición consecutiva de 38 a 180 unidades repetitivas que comprenden un trinucleótido CAG, en una secuencia transcrita del gen HTT.

En el caso de SCA1, una región de repetición CAG expandida está presente en el exón 8 del gen ATXN1 en el genoma de un paciente.

Una región de repetición CAG expandida se puede definir aquí como que comprende una repetición consecutiva de 41 a 83 unidades repetitivas que comprenden un trinucleótido CAG, en una secuencia transcrita del gen ATXN1.

En el caso de SCA2, una región de repetición CAG expandida está presente en el exón 1 del gen ATXN2 en el genoma de un paciente.

Una región de repetición CAG expandida se puede definir aquí como que comprende una repetición consecutiva de 32 a 200 unidades repetitivas que comprenden un trinucleótido CAG en una secuencia transcrita del gen ATXN2.

En el caso de SCA3, una región de repetición CAG expandida está presente en el exón 8 del gen ATXN3 en el genoma de un paciente.

Una región de repetición CAG expandida se puede definir aquí como que comprende una repetición consecutiva de 52 a 86 unidades repetitivas que comprenden un trinucleótido CAG en una secuencia transcrita del gen ATXN3.

En el caso de SCA6, una región de repetición CAG expandida está presente en el exón 47 del gen CACNA1A en el genoma de un paciente.

Una región de repetición CAG expandida se puede definir aquí como que comprende una repetición consecutiva de 20 a 33 unidades repetitivas que comprenden un trinucleótido CAG en una secuencia transcrita del gen CACNA1A.

En el caso de SCA7, una región de repetición CAG expandida está presente en el exón 3 del ATXN7 gen en el genoma de un paciente.

Una región de repetición CAG expandida se puede definir aquí como que comprende una repetición consecutiva de 36 a al menos 460 unidades repetitivas que comprenden un trinucleótido CAG en una secuencia transcrita del gen ATXN7.

5 En el caso de SCA12, una región de repetición CAG expandida puede estar presente en la 5' región no codificante (UTR), en un intrón o dentro de un marco de lectura abierto del gen PPP2R2B en el genoma de un paciente.

Una región de repetición CAG expandida se puede definir aquí como que comprende una repetición consecutiva de 66 a 78 unidades repetitivas que comprenden un trinucleótido CAG en una secuencia transcrita del gen PPP2R2B.

10 En el caso de SCA17, una región de repetición CAG expandida está presente en el exón 3 del gen TBP en el genoma de un paciente.

Una región de repetición CAG expandida se puede definir aquí como que comprende una repetición consecutiva de 45 a 66 unidades repetitivas que comprenden un trinucleótido CAG en una secuencia transcrita del gen TBP.

15 En el caso de ALS o FTD, una región de repetición CAG expandida está presente en el exón 1 del gen ATXN2 en el genoma de un paciente.

Una región de repetición CAG expandida se puede definir aquí como que comprende una repetición consecutiva de 27 a 33 unidades repetitivas que comprenden un trinucleótido CAG en una secuencia transcrita del gen ATXN2.

20 En el caso de ALS o FTD, una región de repetición expandida GGGGCC está presente en el primer intrón del gen C90RF72 en el genoma de un paciente.

Una región de repetición expandida GGGGCC se puede definir aquí como que comprende una repetición consecutiva de >30 unidades repetitivas que comprenden un GGGGCC hexanucleótido en una secuencia transcrita del gen C90RF72.

25 [0057] En el caso de SBMA, una región de repetición CAG expandida está presente en el exón 1 del gen de AR en el genoma de un paciente.

Una región de repetición CAG expandida se puede definir aquí como que comprende una repetición consecutiva de 40 unidades repetitivas que comprenden un trinucleótido CAG en una secuencia transcrita del gen de AR.

30 En el caso de DRPLA, una región de repetición CAG expandida está presente en el exón 5 del gen ATN1 en el genoma de un paciente.

Una región de repetición CAG expandida se puede definir aquí como que comprende una repetición consecutiva de 49 a 88 unidades repetitivas que comprenden un trinucleótido CAG en una secuencia transcrita del gen ATN1.

35 [0058] En toda la invención, el término repetición CAG se puede sustituir por $(CAG)_n$ y viceversa, donde n es un número entero que puede ser 6 a 29 cuando la repetición está presente en el exón 1 de la transcripción HTT de un individuo sano, 6 a 39 cuando la repetición está presente en el exón 8 del gen ATXN1 de un individuo sano, menos del 31 cuando la repetición está presente en el exón 1 del gen ATXN2 de un individuo sano, 12 a 40 cuando la repetición está presente en el exón 8 del gen ATXN3 de un individuo sano, menos del 18 cuando la repetición está presente en el exón 47 del gen CACNA1A de un individuo sano, 4 a 17 cuando la repetición está presente en el exón 3 del gen ATXN7 de un individuo sano, 7 a 28 cuando la repetición está presente en el gen 5'UTR del PPP2R2B de un individuo sano, 25 a 42 cuando la repetición está presente en el exón 3 del gen TBP de un individuo sano, 13 a 31 cuando la repetición está presente en el exón 1 del gen de AR de un individuo sano, 12 a 40 cuando la repetición está presente en el exón 8 del gen ATXN3 de un individuo sano o 6 a 35 cuando la repetición está presente en el exón 5 del gen ATN1 de un individuo sano.

45 Preferiblemente, significa que un oligonucleótido de la invención reduce una cantidad detectable de transcripción asociada a la enfermedad o patógena o mutante con un número que se extiende o inestable de repetidores CAG en una célula de dicho paciente, en un tejido de dicho paciente y/o en un paciente.

Alternativamente o en combinación con la frase precedente, dicho oligonucleótido puede reducir la traducción de dicha transcripción mutante y así la cantidad de proteína (tóxica) mutante.

50 La reducción o disminución de la cantidad de transcritos de repetición CAG expandidos puede ser al menos 1%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 100% en comparación con la cantidad de transcritos de repetición CAG expandidos antes del tratamiento.

Otro parámetro puede ser la reducción en la $(CAG)_n$ transcripción o de la cantidad de dicha transcripción mutante.

55 Esta puede ser de al menos 1%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 100% en comparación con la cantidad de dicha transcripción detectada en la aparición del tratamiento.

La reducción o reducción se puede evaluar por el método de Northern Blotting o Q-RT-PCR, preferiblemente como se ha realizado en la parte experimental.

60 Un oligonucleótido de la invención puede primero ser evaluado en el sistema celular como se describe en el ejemplo 1 en la parte experimental.

[0059] Alternativamente o en combinación con la forma de realización preferida precedente, en el contexto de la invención, un oligonucleótido como se ha diseñado aquí es capaz de retardar y/o curar y/o tratar y/o prevenir y/o mejorar un trastorno genético humano como la enfermedad de Huntington (HD), (SCA) ataxia espinocerebelar tipo 1, 2, 3, 6, 7, 12 o 17, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), demencia frontotemporal (FTD), atrofia muscular

bulbar y espinal ligada al cromosoma X (SBMA) y/o atrofia dentatorubropalidoluisiana (DRPLA) provocada por expansiones de repetición CAG en los transcritos de los genes HTT, ATXN1, ATXN2 ATXN3; CACNA1A, ATXN7; PPP2R2B, TBP, AR o ATN1 cuando este oligonucleótido es capaz de aliviar uno o más síntoma(s) y/o característica(s) y/o de mejorar un parámetro vinculado a o asociado a la enfermedad de Huntington (HD), (SCA) ataxia espinocerebelar tipo 1, 2, 3, 6, 7,12 o 17, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), demencia frontotemporal (FTD), atrofia muscular bulbar y espinal ligada al cromosoma X (SBMA) y/o atrofia dentatorubropalidoluisiana (DRPLA) en un individuo.

Un oligonucleótido tal y como se define aquí es capaz de mejorar un parámetro o reducir un síntoma o característica si después de al menos una semana, un mes, seis meses, un año o más de tratamiento utilizando una dosis de dicho oligonucleótido de la invención como se ha identificado aquí dicho parámetro se dice que se ha mejorado o dicho síntoma o característica se dice que se ha reducido.

La mejora en este contexto puede significar que dicho parámetro se ha cambiado significativamente a un valor de dicho parámetro para una persona sana y/o a un valor de dicho parámetro que corresponde al valor de dicho parámetro en el mismo individuo en la aparición del tratamiento.

La reducción o alivio en este contexto puede significar que dicho síntoma o característica se ha cambiado significativamente a la ausencia de dicho síntoma o característica que sea característico de una persona sana y/o a un cambio de dicho síntoma o característica que corresponda al estado del mismo individuo al comienzo del tratamiento.

[0060] En este contexto, los síntomas de la enfermedad de Huntington son movimientos coreiformes, demencia progresiva y manifestaciones psiquiátricas (depresión, psicosis, etc.).

Los movimientos coreiformes consisten en acciones de motor involuntarias, rápidas, irregulares, sobresaltantes, que incluyen contracción facial o torsión y contracción de extremidades distales y más tarde formas más generalizadas que pueden dificultar el paso (Ropper y Brown, 2005).

Cada uno de estos síntomas los puede evaluar el médico usando métodos conocidos y descritos.

Un método preferido es supervisar la capacidad funcional total (TFC), una escala convalidada o progresión de síntoma con respecto a tres áreas sintomáticas principales de HD medidas por las escalas de evaluación convalidadas.

Estas áreas son específicamente progresión de señales de motor, progresión de síntomas neuropsiquiátricos y progresión de descenso cognitivo.

Otra escala preferida por lo tanto es la escala de clasificación unificada HD (UHDRS; Huntington Study Group (Kieburz K. et al. 1996,11:136-142).

[0061] Enfermedad de Huntington (HD), (SCA) ataxia espinocerebelar tipo 1, 2, 3, 6, 7 o 17, atrofia muscular espinal y bulbar ligada al cromosoma X (SBMA) y atrofia dentatorubropalidoluisiana (DRPLA) están todas provocadas por las expansiones de repetición de triplete CAG en la región de codificación del gen.

Aunque las proteínas que causan la enfermedad en estas enfermedades son diferentes, en cada caso, la extensión expandida resultante de glutaminas produce un beneficio tóxico de la función de la proteína y este lleva a la neurodegeneración.

Los agregados de proteína se encuentran en el núcleo y citoplasma de células, que indican que el mal plegamiento de la proteína es una característica común de estos trastornos.

Un parámetro preferido común es por lo tanto niveles de proteína (mutante) que se pueden determinar por análisis de electrotransferencia (Evers et al.), o la presencia de agregados de proteína en el núcleo y/o citoplasma que se pueden monitorear por hibridación *in situ*.

Una mejora de un parámetro HD puede ser la reducción en la detección de la cantidad o cantidad de agregado de proteína.

Tal reducción puede ser al menos 1%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 100% en comparación con la cantidad o cantidad de agregado de proteína antes de la aparición del tratamiento.

En el contexto de HD, se ha descubierto que varias otras proteínas colocan con agregados htt, es decir, proteína de unión de caja TATA (TBP), proteína de unión CREB (CBP) y diferentes chaperonas moleculares (Huang et al.; Muchowski et al.; Roon-Mom et al.; Steffan et al.).

También muchos procesos celulares afectados se han identificado en HD, tal como la desregulación transcripcional, disfunción mitocondrial y transporte vesicular dañado, que puede proporcionar parámetros alternativos para HD (Bauer et al., 2009; Ross et al.).

Una mejora de cada uno de estos parámetros HD posibles alternativos (es decir, proteína de unión de caja TATA (TBP), proteína de unión CREB (CBP) y diferentes chaperonas moleculares) se pueden definir en cuanto a la mejora de agregado de proteína tal como se ha definido anteriormente.

60 Composición

[0062] En un segundo aspecto, se proporciona una composición que incluye un oligonucleótido como se describe en la sección precedente titulada "oligonucleótido".

Esta composición preferiblemente comprende o consiste en o esencialmente consiste en un oligonucleótido como se ha descrito anteriormente.

Como se ha explicado en el primer aspecto de la invención para ALS y FTD, se sabe que al menos dos repeticiones diferentes en al menos dos transcritos diferentes se pueden implicar en, ser responsables de o estar vinculados con la enfermedad.

Todas las características preferidas acerca cada uno de estos oligonucleótidos se han descrito en la sección titulada "oligonucleótido".

En una forma de realización preferida, dicha composición es de uso como un medicamento.

Dicha composición es por lo tanto una composición farmacéutica.

Una composición farmacéutica normalmente comprende un portador aceptado farmacéuticamente, diluyente y/o excipiente.

En una forma de realización preferida, una composición de la presente invención comprende un compuesto tal y como se define aquí y opcionalmente comprende además una formulación farmacéuticamente aceptable, relleno, conservante, solubilizador, portador, diluyente, excipiente, sal, adyuvante y/o solvente.

Tal portador farmacéuticamente aceptable, relleno, conservante, solubilizador, diluyente, sal, adyuvante, solvente y/o excipiente puede por ejemplo encontrarse en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins, 2000.

El compuesto como se describe en la invención posee al menos un grupo ionizable.

Un grupo ionizable puede ser una base o ácido y se puede cargar o ser neutral.

Un grupo ionizable puede estar presente como par iónico con un contraión apropiado que lleva carga(s) opuesta(s).

Ejemplos de contraiones catiónicos son sodio, potasio, cesio, Tris, litio, calcio, magnesio, trietilamonio, trietilamonio y tetraetilamonio. Ejemplos de contraiones aniónicos son cloruro, bromuro, yoduro, lactato, mesilato, acetato, trifluoroacetato, dicloroacetato y citrato. Se han descrito ejemplos de contraiones. [por ejemplo Kuman L. Et al, 2008].

Una composición farmacéutica puede ser además formulada para además ayudar adicionalmente al aumento de la estabilidad, solubilidad, absorción, biodisponibilidad, farmacocinéticas y absorción celular de dicho compuesto, en particular, formulaciones que comprenden excipientes capaces de formar complejos, nanopartículas, micropartículas, nanotubos, nanogeles, hidrogeles, poloxámeros o plurónicos, polimersomas, coloides, microburbujas, vesículas, micelas, lipoplexes y/o liposomas.

Ejemplos de nanopartículas incluyen nanopartículas poliméricas, nanopartículas de oro, nanopartículas magnéticas, nanopartículas de sílice, nanopartículas lipídicas, partículas de azúcar, nanopartículas de proteína y nanopartículas de péptido.

[0063] Una composición preferida comprende al menos un excipiente que además ayuda al aumento de la dirección y/o administración de dicha composición y/o dicho oligonucleótido a y/o en el músculo y/o tejido cerebral y/o a un tejido neuronal y/o una célula.

Una célula puede ser una célula muscular o neuronal.

[0064] Muchos de estos excipientes se conocen en la técnica (por ejemplo, ver Bruno, 2011) y se puede categorizar como un primer tipo de excipiente.

Ejemplos del primer tipo de excipientes incluyen polímeros (por ejemplo polietilenoimina (PEI), polipropilenoimina (PPI), derivados de dextrano, butilcianoacrilato (PBCA), hexilcianoacrilato (PHCA), ácido poli(lactico-co-glicólico) (PLGA), poliaminas (por ejemplo espermina, spermidina, putrescina, cadaverina), quitosano, poli(amido aminas) (PAMAM), poli(éster amina), éter de polivinilo, polivinilpirrolidona (PVP), polietilenglicol (PEG) ciclodextrinas, ácido hialurónico, ácido colomínico y derivados de los mismos), dendrímeros (por ejemplo poli(amidoamina)),

lípidos [por ejemplo 1,2-dioleoil-3-dimetilammonium propano (DODAP), cloruro de dioleoil-dimetilamonio, (DODAC) derivados de fosfatidilcolina [p. Ej 1,2- distearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC)], derivados de liso-fosfatidilcolina [por ejemplo 1-stearoil-2-liso-sn-glicero-3-fosfocolina (S-LisoPC)], esfingomiolina, 2- {3-[bis-(3-amino-propil)-amino]-propilamino}-N-ditetradecil carbamoil metilacetamida (RPR209120), derivados de fosfoglicerol [por ejemplo 1,2-dipalmitoil-sn-glicero-3-phosphoglycerol sal de sodio (DPPG-Na), derivados de ácido de fosfática [1,2-distearoil-sn-glicero-3-ácido fosfático, sal de sodio (DSPA), derivados de fosfatidiletanolamina [por ejemplo (DOPE) dioleoil-fosfatidiletanolamina, 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamina (DSPE), 2-difitanoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamina (DPhyPE)], N-[1-(2,3-dioleoiloxi)propil]-N,N,N-trimetilamonio (DOTAP), N-[1-(2,3-dioleoiloxi)propil]-N,N,N-trimetilamonio (DOTMA), 1,3-di-oleoiloxi-2-(6-carboxi-spermiil)-propilamida (DOSPER), (1,2-dimiristiolxipropil-3-dimetilhidroxi amonio etilo (DMRIE), (N1-colesteriloxicarbonil-3,7-diazanonano-1,9-diamina (CDAN), bromuro de dimetildiocetadecilamonio (DDAB), 1-palmitoil-2-oleoil-sn-glicero-3-fosfocolina (POPC), (b-L-arginil-2,3-L-diaminopropiónico trihidrocloruro de ácido-N-palmitil-N-oleoil-amida (AtuFECT01), N,derivados de N-dimetil-3-aminopropano [por ejemplo 1,2-distearoiloxi-N,N-dimetil-3-aminopropano (DSDMA), 1,2-dioleoiloxi-N,N-dimetil-3-aminopropano (DoDMA), 1,2-dilinoleiloxi-N,N-3-dimetilaminopropano (DLinDMA), 2,2-dilinoleil-4-dimetilaminometil

[1,3]-dioxolano(DLin-K-DMA), derivados de fosfatidilserina [1,2-dioleil-sn-glicero-3-fosfo-L-serina, sal de sodio (DOPS)], colesterol}proteínas (por ejemplo albúmina, gelatinas, atelocolágeno) y péptidos (por ejemplo protamina, PepFects, NickFects, poliarginina, polilisina, CADY, MPG).

[0065] Otra composición preferida puede comprender al menos un excipiente categorizado como un segundo tipo de excipiente.

Un segundo tipo de excipiente puede comprender o contener un grupo conjugado como se describe en este caso para mejorar la dirección y/o administración de la composición y/o del oligonucleótido de la invención a un tejido y/o célula y/o en un tejido y/o célula, como por ejemplo tejido o célula muscular o neuronal.

Ambos tipos de excipientes se pueden combinar juntos en una composición única como se ha identificado aquí.

5

[0066] La persona experta puede seleccionar, combinar y/o adaptar uno o más de los excipientes anteriores u otros alternativos, y sistemas de administración para formular y entregar un compuesto para usar en la presente invención.

10 [0067] Tal composición farmacéutica de la invención se puede administrar en una concentración eficaz en tiempos establecidos a un animal, preferiblemente un mamífero.

El mamífero más preferido es un ser humano.

Un oligonucleótido o una composición tal y como se define aquí para uso según la invención se puede adecuar para administración directa a una célula, tejido y/o un órgano *in vivo* de individuos afectados por o en riesgo de desarrollar una enfermedad o condición como se ha identificado aquí y se puede administrar directamente *in vivo*, *ex vivo* o *in vitro*.

15

La administración puede ser vía rutas sistémicas y/o parenterales, por ejemplo, vía intravenosa, subcutánea, intraventricular, intratecal, intramuscular, intranasal, enteral, intravítrea, intracerebral, epidural u oral.

20 [0068] Preferiblemente, tal composición farmacéutica de la invención se puede encapsular en forma de una emulsión, suspensión, píldora, pastilla, cápsula o gel blando para administración oral o en forma de aerosol o polvo seco para administración al tracto respiratorio y pulmones.

En una forma de realización, un oligonucleótido de la invención se puede utilizar junto con otro compuesto ya conocido por ser usado para el tratamiento de dicha enfermedad.

25 Tales otros compuestos se pueden utilizar para la ralentización de la progresión de la enfermedad, para la reducción de los comportamientos anormales o movimientos, para reducir la inflamación de tejido muscular, para mejorar la fibra muscular y/o la función neuronal, integridad y/o supervivencia y/o, mejorar, aumentar o recuperar la función cardíaca.

30 Los ejemplos son, pero no están limitados a un esteroide, preferiblemente un (gluco)corticosteroide, un inhibidor ACE (preferiblemente perindoprilol), un bloqueador receptor angiotensina II tipo 1 (preferiblemente losartana), un inhibidor factor alfa de necrosis tumoral (TNF α), un inhibidor TGF β (preferiblemente decorin), biglicano recombinante humano, una fuente de mIGF-1, un inhibidor miostatina, manosa-6-fosfato, dantroleno, halofuginona, un antioxidante, un inhibidor de canal iónico, un inhibidor de proteasa, un inhibidor de fosfodiesterasa (preferiblemente un inhibidor PDE5, tal como sildenafil o tadalafil, y/o inhibidores PDE10A y/o MP-10), L-arginina, bloqueantes de dopamina, amantadina, tetrabenazina, co-enzima Q10, antidepresivos, antipsicóticos, anti-epilépticos, estabilizadores del estado de ánimo en general, omega-3-fatti ácidos, monohidrato de creatina, inhibidores KMO (Kinurenina mono oxigenasa) tal como CHDI246 o HDAC4 inhibidores tal como PBT2.

35 Tal uso combinado puede ser un uso secuencial: cada uno de los componentes se administra en una composición diferente.

40 Alternativamente, cada compuesto se puede utilizar junto a una composición única.

Uso

45 [0069] En otro aspecto, se proporciona el uso de una composición o un oligonucleótido como se describe en las secciones precedentes para uso como un medicamento o parte de terapia, o aplicaciones donde dicho oligonucleótido ejerce su actividad intracelularmente.

Preferiblemente, un oligonucleótido o composición de la invención es de uso como un medicamento o parte de una terapia para prevenir, retrasar, curar, mejorar y/o tratar una inestabilidad de repetición de elemento cis humano asociada a un trastorno genético.

50

Una inestabilidad de repetición de elemento cis humano asociada a un trastorno genético es preferiblemente un trastorno genético neuromuscular, más preferiblemente como se ha identificado anteriormente aquí.

Método

55 [0070] En otro aspecto, se proporciona un método para prevenir, tratar, curar, mejorar y/o retrasar una condición o enfermedad tal y como se define en la sección precedente en un individuo, en una célula, tejido u órgano de dicho individuo.

El método comprende la administración de un oligonucleótido o una composición de la invención a dicho individuo o un sujeto con necesidad del mismo.

60

El método según la invención donde un oligonucleótido o una composición tal y como se define aquí se puede adecuar para la administración a una célula, tejido y/o un órgano *in vivo* de individuos afectados por cualquiera de las enfermedades definidas aquí o con riesgo del desarrollo de dicha enfermedad y se puede administrar *in vivo*, *ex vivo* o *in vitro*.

Un individuo o un sujeto con necesidad es preferiblemente un mamífero, más preferiblemente un ser humano.

En otro aspecto, se proporciona un método para el diagnóstico donde el oligonucleótido de la invención dispone de una etiqueta radiactiva o marcador fluorescente.

En este método, un oligonucleótido de la invención se puede utilizar como una sonda *in situ* para detectar focos (agregados de ARN/proteína resultantes de la expansión de repetición) en una muestra de un sujeto.

5 Dicha muestra comprende células de dicho sujeto.

En una forma de realización, en un método de la invención, una concentración de un oligonucleótido o composición oscila de 0.01 nM a 1 μ M.

Más preferiblemente, la concentración usada es de 0.05 a 500 nM, o de 0.1 a 500 nM, o de 0.02 a 500 nM, o de 0.05 a 500 nM, aún más preferiblemente de 1 a 200 nM.

10 [0071] Los rangos de dosis de un oligonucleótido o composición según la invención están preferiblemente diseñados basándose en estudios de dosis crecientes en pruebas clínicas (en el uso *in vivo*) para los que existen requisitos de protocolo rigurosos.

Un oligonucleótido tal y como se define aquí se puede usar a una dosis que oscila de 0.01 a 200 mg/kg o 0.05 a 15 100 mg/kg o 0.1 a 50 mg/kg o 0.1 a 20 mg/kg, preferiblemente de 0.5 a 10 mg/kg.

Los rangos de dosis de un oligonucleótido o composición según la invención también se pueden usar a una dosis que

Oscila de 100 a 300 μ g/semana, 8 a 12 inyecciones en total o

Oscila de 150 a 250 μ g/semana, 9 a 11 inyecciones en total o

20 200 μ g/semana, 11 inyecciones en total o

Oscila de 10 a 350 μ g/día durante dos semanas o

Oscila de 50 a 250 μ g/día durante dos semanas o

Oscila de 100 a 200 μ g/día durante dos semanas o

Oscila de 20 a 80 μ g/día durante dos semanas o

25 Oscila de 200 a 320 μ g/día durante dos semanas o

320 μ g/día durante dos semanas o

30 μ g/día durante dos semanas.

[0072] Las gamas de concentración o dosis de oligonucleótidos o composición como se han dado arriba son 30 concentraciones preferidas o dosis para usos *in vitro* o *ex vivo*.

La persona experta entenderá que dependiendo de la identidad del oligonucleótido usado, la célula diana que se debe tratar, el gen diana y sus niveles de expresión, el medio usado y la transfección y condiciones de incubación, la concentración o dosis de oligonucleótido usada puede variar además y puede necesitar ser optimizada cualquier otra.

35 [0073] En este documento y en sus reivindicaciones, la palabra "comprende" y sus conjugaciones se usan en un sentido no limitativo para significar que se incluyen los elementos que siguen a la palabra, pero los elementos no específicamente mencionados no se excluyen.

El verbo "comprender" es sinónimo al verbo "tener" a menos que se indique lo contrario.

40 Además, el verbo "consistir" se puede sustituir por "consiste esencialmente en" lo que significa que un oligonucleótido o una composición tal y como se define aquí puede comprender componente(s) adicional(es) a aquellos específicamente identificados, dicho componente(s) adicional no altera la característica única de la invención.

45 Además, la referencia a un elemento por el artículo indefinido "uno" o "una" no excluye la posibilidad de que más de uno de los elementos esté presente, a menos que el contexto requiera claramente que haya uno y solo uno de los elementos.

El artículo indefinido "una" o "uno" así normalmente significa "al menos uno".

50 [0074] Cada forma de realización como se ha identificado aquí se puede combinar a menos que se indique lo contrario.

Definiciones

55 [0075] En toda la aplicación, la palabra, "enlaza" "dirige", "hibrida" se podría usar de forma intercambiable cuando se usa en el contexto de un oligonucleótido antisentido que es antisentido complementario a una parte de un pre-ARNm como se ha identificado aquí.

En el contexto de la invención, "hibrida" o "enlaza" se usa bajo condiciones fisiológicas en una célula, preferiblemente una célula humana a menos que se indique lo contrario.

60 Como se utiliza en este caso, "hibridación" se refiere al par de compuestos oligoméricos complementarios (por ejemplo, un compuesto antisentido y su ácido nucleico diana).

Mientras no está limitado a un mecanismo particular, el mecanismo más común del par implica la unión de hidrógeno, que puede ser Watson-Crick, Hoogsteen o unión de hidrógeno Hoogsteen invertida, entre nucleósido complementario o (nucleobases) bases de nucleótido.

65 Por ejemplo, la adenina de base natural es nucleobasa complementaria a la timina de nucleobases naturales, 5-metiluracilo y uracilo que se emparejan a través de los enlaces de formación de hidrógeno.

La guanina de base natural es nucleobasa complementaria a la citosina de base natural y 5-metil-citosina.
La hibridación se puede producir bajo circunstancias variables.

En particular, la hibridación de un oligonucleótido de la invención con un pre-ARNm previsto se puede producir bajo circunstancias variables.

5 De forma similar, la unión de un oligonucleótido de la invención a un pre-ARNm diana se puede producir bajo circunstancias variables.

Preferiblemente, dicha hibridación o dicha unión se evalúa bajo condiciones fisiológicas en una célula, más preferiblemente en una célula humana.

10 Preferiblemente se dice que un oligonucleótido de la invención es capaz de enlazar con o capaz de unir con o capaz de hibridar con, o capaz de la hibridación con, cuando dicha unión o hibridación ocurre bajo condiciones fisiológicas en una célula, preferiblemente una célula humana.

Como se utiliza en este caso, "nucleótido" se refiere a un nucleósido que comprende además un fosfato modificado o grupo de conexión de fosfato no modificado o una conexión de internucleósido sin fosfato.

15 [0076] Como se utiliza en este caso, "nucleótido análogo" o "nucleótido equivalente" se refiere a un nucleótido, que comprende al menos una modificación con respecto a los nucleótidos de origen natural en el ARN, tal como A, C, G y U. Tal modificación puede ser una modificación de conexión de internucleósido y/o una modificación de azúcar y/o una modificación de base.

20 Como se utiliza en este caso, "monómero" se refiere a un precursor en la síntesis de un compuesto oligomérico o polimérico.

También la unidad monomérica o residuo dentro de tal compuesto oligomérico o polimérico se incluye en el término "monómero".

Así, "monómero" y "residuo nucleótido" se puede utilizar de forma intercambiable en toda la descripción.

En el contexto de la presente invención, un monómero es preferiblemente un nucleótido.

25 Los monómeros preferidos que se deben incorporar en los oligonucleótidos según la invención son nucleótidos que comprenden un 2'-O-metil sustituyente, una conexión de internucleósido de fosforotioato y una 5-metilpirimidina y/o una 2,6-diaminopurina nucleobasa.

Como se utiliza en este caso, "nucleobasa" se refiere a la porción de base heterocíclica de un nucleósido.

30 Las nucleobases pueden ser de origen natural o se pueden modificar y por lo tanto incluir, pero de forma no limitativa adenina, citosina, guanina, uracilo, timina y sus análogos tal como 5-metil-citosina.

En formas de realización determinadas, una nucleobasa puede comprender cualquier átomo o grupo de átomos capaz de la unión de hidrógeno a una base de otro ácido nucleico.

Como se utiliza en este caso, "T_m" significa temperatura de fusión que es la temperatura a la que las dos cadenas de un ácido nucleico dúplex se separan.

35 T_m frecuentemente se usa como una medida de estabilidad dúplex o la afinidad de enlace de un compuesto de antisentido hacia a molécula de ARN complementaria.

[0077] Como se utiliza en este caso, "2'-modificado" o "2'-sustituido" se refiere a un nucleósido que comprende un azúcar de pentosa que comprende un sustituyente en la posición 2' diferente del H u OH. 2' nucleósidos modificados incluyen, pero de forma no limitativa, nucleósidos bicíclicos donde el puente que conecta dos átomos de carbono del anillo de azúcar conecta el 2' carbono y otro carbono del anillo de azúcar; y nucleósidos con 2'-sustituyentes sin puente, tales como alilo, amino, azido, tio, O-alilo, O-C₁-C₁₀ alquilo, -OCF₃, O-(CH₂)₂-O-CH₃, 2'-O(CH₂)₂SCH₃, O-(CH₂)₂-O-N(R_m)(R_n) u O-CH₂-C(=O)-N(R_m)(R_n), donde cada R_m y R_n es, independientemente, H o sustituido o alquilo no sustituido C₁-C₁₀. Nucleósidos 2'-modificados pueden comprender además otras modificaciones, por ejemplo en otras posiciones del azúcar y/o en la nucleobasa.

[0078] Como se utiliza en este caso, "2'-O-Me", "2'-OMe" o "2'-OCH₃" o "2'-O-metil" cada una se refiere a un nucleósido que comprende un azúcar que incluye un grupo -OCH₃ en la 2' posición del anillo de azúcar.

50 Como se utiliza en este caso "MOE" o "2'-MOE" o "2'-OCH₂CH₂OCH₃" o "2'-O-metoxietil" cada uno se refiere a un nucleósido que comprende un azúcar que comprende un grupo -OCH₂CH₂OCH₃ en la 2' posición del anillo de azúcar.

Como se utiliza en este caso, el término "adenina análoga" significa una nucleobasa de purina modificada químicamente que, cuando se incorpora en un oligómero, es capaz de formar un par de bases con bien una timina o uracilo de una cadena complementaria de ARN o ADN.

55 Preferiblemente, tal par de bases es un par de bases Watson-Crick, pero desviaciones análogas y ligeras de las mismas están también consideradas admisibles en el contexto de la presente invención.

Como se utiliza en este caso, el término "uracilo análogo" significa una nucleobasa de pirimidina modificada químicamente que, cuando se incorpora en un oligómero, es capaz de formar un par de bases con bien una adenina de una cadena complementaria de ARN o ADN.

60 Preferiblemente, tal par de bases es un par de bases Watson-Crick, pero desviaciones ligeras y análogas de los mismos son también consideradas admisibles en el contexto de la presente invención.

Como se utiliza en este caso, el término "timina análoga" significa una nucleobasa de pirimidina modificada químicamente que, cuando se incorpora a un oligómero, es capaz de formar un par de bases con una adenina de una cadena complementaria de ARN o ADN.

65 Preferiblemente, tal par de bases es un par de bases Watson-Crick, pero desviaciones análogas y ligeras de los mismos están también consideradas admisibles en el contexto de la presente invención.

Como se utiliza en este caso, el término "citosina análoga" significa una nucleobasa de pirimidina modificada químicamente que, cuando se incorpora a un oligómero, es capaz de formar un par de bases con una guanina de una cadena complementaria de ARN o ADN.

Por ejemplo, análogo de citosina puede ser una 5-metilcitosina.

5 Preferiblemente, tal par de bases es un par de bases Watson-Crick, pero desviaciones análogas y ligeras de los mismos están también considerados admisibles en el contexto de la presente invención.

Como se utiliza en este caso, el término "guanina análoga" significa una nucleobasa de purina modificada químicamente que, cuando se ha incorporado en un oligómero, es capaz de formar un par de bases con una citosina de una cadena complementaria de ARN o ADN.

10 Preferiblemente, tal par de bases es un par de bases Watson-Crick, pero desviaciones análogas y ligeras de las mismas están también consideradas admisibles en el contexto de la presente invención.

Como se utiliza en este caso, el término "guanosina" se refiere a un nucleósido o nucleósido modificado de azúcar que comprende una guanina o nucleobasa análoga de guanina.

15 [0079] Como se utiliza en este caso, el término "uridina" se refiere a un nucleósido o nucleósido modificado de azúcar que comprende un uracilo o nucleobasa análoga de uracilo.

Como se utiliza en este caso, el término "timidina" se refiere a un nucleósido o nucleósido modificado de azúcar que comprende una timina o nucleobasa análoga de timina.

20 Como se utiliza en este caso, el término "citidina" se refiere a un nucleósido o nucleósido modificado de azúcar que comprende una citosina o nucleobasa análoga de citosina.

Como se utiliza en este caso, el término "adenosina" se refiere a un nucleósido o nucleósido modificado de azúcar que incluye una adenina o nucleobasa análoga de adenina.

Como se utiliza en este caso "oligonucleótido" se refiere a un compuesto que comprende una pluralidad de nucleósidos enlazados.

25 En formas de realización determinadas, se modifica una o más de la pluralidad de nucleósidos.

En formas de realización determinadas, un oligonucleótido comprende uno o más ribonucleósidos (ARN) y/o deoxiribonucleósidos (ADN).

Como se utiliza en este caso, "internucleósido vinculado" se refiere a una conexión covalente entre nucleósidos adyacentes.

30 Una conexión de internucleósido puede ser una conexión de internucleósido de origen natural, es decir una 3' a 5' conexión de fosfodiéster o una conexión de internucleósido modificada.

Como se utiliza en este caso, "internucleósido modificado enlazado" se refiere a cualquier conexión distinta a un internucleósido diferente de la conexión de internucleósido de origen natural.

35 Como se utiliza en este caso, "esqueleto" se refiere a la cadena de fracciones de azúcar alternantes y enlaces de internucleósido, como se produce en un oligonucleótido.

El oligonucleótido de la invención comprende al menos una conexión de internucleósido de fosforoditioato, pero se debe entender que más modificaciones de esqueleto, tales como modificaciones de azúcar y/o modificaciones de conexión de internucleósido pueden estar presentes en el esqueleto.

Como se utiliza en este caso, "compuesto oligomérico" se refiere a una estructura polimérica que comprende dos o más sub-estructuras.

40 En formas de realización determinadas, un compuesto oligomérico es un oligonucleótido.

En formas de realización determinadas, un compuesto oligomérico es un oligonucleótido monocatenario.

En formas de realización determinadas, un compuesto oligomérico es un bicatenario dúplex que comprende dos oligonucleótidos.

45 En formas de realización determinadas, un compuesto oligomérico es un oligonucleótido monocatenario o bicatenario que comprende uno o más grupos conjugados y/o grupos terminales.

Como se utiliza en este caso "conjugado" se refiere a un átomo o grupo de átomos unidos a un compuesto oligonucleótido u oligomérico.

50 En general, los grupos conjugados modifican una o más propiedades del compuesto al que están unidos, incluyendo, pero no de forma limitativa farmacodinámico, farmacocinético, unión, absorción, distribución celular, absorción celular, carga y espacio libre.

Los grupos conjugados son rutinariamente usados en las artes químicas y se enlazan directamente o vía una fracción de enlace opcional o grupo de enlace al compuesto parental tal como un compuesto oligomérico.

55 En formas de realización determinadas, los grupos conjugados incluyen sin limitación, intercaladores, moléculas de indicador, poliaminas, poliamidas, glicoles de polietileno, tioéteres, poliéteres, colesterolos, tiocolesterolos, fracciones de ácido cólico, folato, lípidos, fosfolípidos, biotina, fenazina, fenantridina, antraquinona, adamantano, acridina, fluoresceínas, rodamina, cumarinas y colorantes.

En formas de realización determinadas, los conjugados son grupos terminales.

60 En formas de realización determinadas, los conjugados se fijan a un 3' o 5' nucleósido terminal o a un nucleósido interno de un oligonucleótido.

Como se utiliza en este caso, "grupo de enlace conjugado" se refiere a cualquier átomo o grupo de átomos usado para unir un conjugado a un compuesto oligonucleótido u oligomérico.

La conexión de grupos o fracciones de conexión bifuncionales tal como los conocidos en la técnica son responsables de la presente invención.

- Como se utiliza en este caso, "compuesto antisentido" se refiere a un compuesto oligomérico, al menos una porción de la cual es al menos complementaria parcialmente a, o al menos parcialmente dirigida a, un ácido nucleico diana al que este hibrida y modula la actividad, tratamiento o expresión de dicho ácido nucleico diana.
- 5 Como se utiliza en este caso, "expresión" se refiere al proceso por el que un gen en última instancia produce una proteína.
- La expresión incluye, pero no está limitada a transcripción, empalme, modificación postranscripcional y traducción.
- Como se utiliza en este caso, "oligonucleótido antisentido" se refiere a un compuesto antisentido que es un oligonucleótido.
- 10 Como se utiliza en este caso, "actividad antisentido" se refiere a cualquier actividad detectable y/o que se puede medir atribuible a la hibridación de un compuesto antisentido a su ácido nucleico diana.
- En formas de realización determinadas, tal actividad puede ser un aumento o reducción en una cantidad de un ácido nucleico o proteína.
- 15 En formas de realización determinadas, tal actividad puede ser un cambio en la proporción de variantes de empalme de un ácido nucleico o proteína.
- La detección y/o medición de actividad de antisentido puede ser directa o indirecta.
- En formas de realización determinadas, la actividad antisentido se evalúa observando un cambio fenotípico en una célula o animal.
- 20 Como se utiliza en este caso, "ácido nucleico diana" se refiere a cualquier molécula de ácido nucleico, la expresión, cantidad o actividad de la cual es capaz de ser modulada por un compuesto antisentido.
- En formas de realización determinadas, el ácido nucleico diana es ADN o ARN.
- En formas de realización determinadas, el ARN diana es ARNmi, ARNm, pre-ARNm, ARN no codificante o transcritos antisentido natural.
- 25 Por ejemplo, el ácido nucleico diana puede ser un gen celular (o ARNm transcrito del gen) cuya expresión se une con un trastorno particular o estado de la enfermedad,
- Como se utiliza en este caso, "mRNA diana" se refiere a una molécula de ARN preseleccionada que codifica una proteína.
- Como se utiliza en este caso, "que se dirige" o "dirigido a" se refiere a la asociación de un compuesto antisentido a una molécula de ácido nucleico diana particular o una región particular de nucleótidos dentro de una molécula de ácido nucleico diana.
- 30 Un compuesto antisentido dirige un ácido nucleico diana si es suficientemente antisentido complementario al ácido nucleico diana para permitir la hibridación bajo condiciones fisiológicas.
- En este contexto "suficientemente antisentido complementario" puede ser al menos 90%, 95%, 97%, 99% o 100% antisentido complementario con dicha molécula de ácido nucleico prevista.
- 35 Como se utiliza en este caso, "sitio diana" se refiere a una región de un ácido nucleico diana que se une por un compuesto antisentido.
- En formas de realización determinadas, un sitio diana es al menos parcialmente en la 3' región no codificante de una molécula de ARN.
- En formas de realización determinadas, un sitio diana es al menos parcialmente en la 5' región no codificante de una molécula de ARN.
- 40 En formas de realización determinadas, un sitio diana es al menos parcialmente en la región de codificación de una molécula de ARN.
- En formas de realización determinadas, un sitio diana es al menos parcialmente dentro de un exón de una molécula de ARN.
- 45 En formas de realización determinadas, un sitio diana es al menos parcialmente dentro de un intrón de una molécula de ARN.
- En formas de realización determinadas, un sitio diana está al menos parcialmente dentro de un sitio diana ARNmi de una molécula de ARN.
- En formas de realización determinadas, un sitio diana está al menos parcialmente dentro de una región de repetición de una molécula de ARN.
- 50 Como se utiliza en este caso, "proteína diana" se refiere a una proteína, la expresión de la cual se modula por un compuesto antisentido.
- En formas de realización determinadas, una proteína diana se codifica por un ácido nucleico diana.
- En formas de realización determinadas, la expresión de una proteína diana es de otro modo influida por un ácido nucleico diana.
- 55 Como se utiliza en este caso, "complementariedad" en referencia a las nucleobases se refiere a una nucleobasa que es capaz del apareamiento de bases con otra nucleobasa.
- Por ejemplo, en el ADN, adenina (A) es complementaria a la timina (T).
- Por ejemplo, en el ARN, adenina (A) es complementaria a uracilo (U).
- 60 En formas de realización determinadas, nucleobasa complementaria se refiere a una nucleobasa de un compuesto antisentido que es capaz del apareamiento de bases con una nucleobasa de su ácido nucleico diana.
- Por ejemplo, si una nucleobasa a una posición determinada de un compuesto de antisentido es capaz de la unión de hidrógeno con una nucleobasa en una posición determinada de un ácido nucleico diana, luego la posición de la unión de hidrógeno entre el oligonucleótido y el ácido nucleico diana se considera que es
- 65 complementaria en un par de nucleobasa.

Las nucleobasas que comprenden ciertas modificaciones pueden mantener la capacidad de aparear con una nucleobasa equivalente y así son todavía capaces de la complementariedad de nucleobasa.

Como se utiliza en este caso "no complementario" en referencia a nucleobasas se refiere a un par de nucleobasas que no forman enlaces de hidrógeno uno con otro o de otro modo sostienen la hibridación.

5 Como se utiliza en este caso "complementario" en referencia a nucleósidos conectados, oligonucleótidos o ácidos nucleicos se refiere a la capacidad de un compuesto oligomérico de hibridar a otro compuesto oligomérico o ácido nucleico a través de la complementariedad de nucleobasa.

10 En formas de realización determinadas, un compuesto antisentido y su objetivo son complementarios entre sí cuando un número de posiciones suficiente correspondientes en cada molécula se ocupan por nucleobasas que pueden unirse entre sí para permitir la asociación estable entre el compuesto antisentido y el diana.

Un experto en la técnica reconoce que la inclusión de desapareamientos es posible sin la eliminación de la capacidad de los compuestos oligoméricos de permanecer en la asociación.

15 Por lo tanto, descritos aquí son compuestos antisentido que pueden comprender hasta aproximadamente 20% nucleótidos que están desapareados (es decir, no son nucleobasas complementarias a los nucleótidos correspondientes del diana).

Preferiblemente, los compuestos antisentido contienen no más de aproximadamente 15%, más preferiblemente no más de aproximadamente 10%, de la forma más preferible no más de 5% o ninguno de los desapareamientos.

20 Los nucleótidos restantes son nucleobasa complementaria o de otro modo no interrumpen la hibridación (por ejemplo, bases universales).

Un técnico en la materia reconocería que los compuestos proporcionados aquí son al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% complementario a un ácido nucleico diana o de complementariedad antisentido a un ácido nucleico diana.

25 Como se utiliza en este caso, la "modulación" se refiere a una perturbación de la cantidad o calidad de una función o actividad cuando se compara con la función o actividad antes de la modulación.

Por ejemplo, la modulación incluye el cambio, bien un aumento (estimulación o inducción) o una reducción (inhibición o reducción) en la expresión génica.

30 Como otro ejemplo, la modulación de la expresión puede incluir la perturbación de la selección de sitio de empalme de tratamiento de pre-ARNm, que da como resultado un cambio en la cantidad de una variante de empalme particular presente en comparación con condiciones que no fueron perturbadas.

Como otro ejemplo, la modulación incluye la perturbación de la traducción de una proteína.

35 [0080] Como se utiliza en este caso, "motivo" se refiere al modelo de modificaciones en un compuesto oligomérico o una región del mismo. Los motivos se pueden definir por modificaciones en ciertos nucleósidos y/o ciertos grupos de conexión de un compuesto oligomérico.

Como se utiliza en este caso, "las mismas modificaciones" se refieren a modificaciones con respecto a moléculas de origen natural que son las mismas unas de otras, incluyendo la ausencia de modificaciones.

Así, por ejemplo, dos nucleósidos de ADN no modificados tienen "la misma modificación," incluso aunque el nucleósido de ADN no esté modificado.

40 Como se utiliza en este caso, "tipo de modificación" en referencia a un nucleósido o un nucleósido de un "tipo" se refiere a la modificación de un nucleósido e incluye nucleósidos modificados y no modificados.

Por consiguiente, a menos que se indique lo contrario, un "nucleósido con una modificación del primer tipo" puede ser un nucleósido no modificado.

45 Como se utiliza en este caso, las "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a sales de compuestos activos que retienen la actividad biológica deseada del compuesto activo y no imparten efectos toxicológicos no deseados a este.

Como se utiliza en este caso, el término "independientemente" significa que cada ocurrencia de una variable repetitiva dentro de un oligonucleótido reivindicado se selecciona se forma independiente uno de otro.

50 Por ejemplo, cada variable repetitiva se puede seleccionar de modo que (i) cada una de la variables repetitivas sean las mismas (ii) dos o más sean las mismas o (iii) cada una de las variables repetitivas puede ser diferente.

Definiciones de química generales

55 [0081] Como se utiliza en este caso, "alquilo" se refiere a un sustituyente de hidrocarburo recto saturado o ramificado o radical, que típicamente contiene hasta veinticuatro átomos de carbono.

Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero de forma no limitativa, metilo, etilo, propilo, butilo, isopropilo, n-hexil, octilo, decilo, dodecilo y similar.

Los grupos alquilo típicamente incluyen de 1 a 24 átomos de carbono, más típicamente de 1 a 12 átomos de carbono (C₁-C₁₂ alquilo) con de 1 a 6 átomos de carbono (alquilo C₁-C₆) que son más preferidos.

60 El término "alquilo inferior" como se utiliza en este caso incluye de 1 a 6 átomos de carbono (C₁-C₆ alquilo).

Los grupos alquilo como se utilizan en este caso pueden opcionalmente contener uno u otros sustituyentes.

Como se utiliza en este caso, "alqueno" se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo recta o ramificada o sustituyente, que típicamente contiene hasta veinticuatro átomos de carbono y tiene al menos un enlace doble de carbono-carbono.

65 Ejemplos de grupos de alqueno incluyen, pero de forma no limitativa, etenilo, propenilo, butenilo, 1-metil-2-buten-1-il, dienos tal como 1,3-butadienil y similares.

- Los grupos de alqueno típicamente incluyen de 2 a 24 átomos de carbono, más típicamente de 2 a 12 átomos de carbono con de 2 a 6 átomos de carbono que son más preferidos.
Los grupos de alqueno como se utilizan en este caso pueden opcionalmente contener uno o más sustituyentes.
Como se utiliza en este caso, "alqueno" se refiere a un radical de hidrocarburo recto o ramificado o sustituyente, que típicamente contiene hasta veinticuatro átomos de carbono y tiene al menos un enlace triple de carbono-carbono.
- Los ejemplos de grupos de alqueno incluyen, pero de forma no limitativa, etino, 1-propino, 1-butino y similares.
Los grupos de alqueno típicamente incluyen de 2 a 24 átomos de carbono, más típicamente de 2 a 12 átomos de carbono con 2 a 6 átomos de carbono que son más preferidos.
- Los grupos de alqueno como se utilizan en este caso pueden opcionalmente contener uno o más sustituyentes.
Como se utiliza en este caso, "aminoalquilo" se refiere a un radical alquilo sustituido de amino o sustituyente.
Este término pretende incluir C₁-C₁₂ grupos alquilo que con un sustituyente de amino en cualquier posición y donde el grupo de aminoalquilo se fija a la molécula parental vía su fracción de alquilo.
El alquilo y/o partes de amino del grupo de aminoalquilo pueden opcionalmente ser además sustituidos con otros sustituyentes.
- Como se utiliza en este caso "alifático" se refiere a un radical de hidrocarburo recto o ramificado o sustituyente, que típicamente contiene hasta veinticuatro átomos de carbono, donde la saturación entre cualquier dos átomos de carbono es un enlace único, doble o triple.
- Un grupo alifático contiene preferiblemente de 1 a 24 átomos de carbono, más típicamente de 1 a 12 átomos de carbono con de 1 a 6 átomos de carbono que son más preferidos.
La cadena lineal o ramificada de un grupo alifático se puede interrumpir con uno o más heteroátomos que incluyen nitrógeno, oxígeno, azufre y fósforo.
Tales grupos alifáticos interrumpidos por heteroátomos incluyen sin limitación polialcoxis, tales como glicoles de polialqueno, poliaminas y poliiminas.
- Los grupos alifáticos como se utilizan en este caso pueden opcionalmente contener otros sustituyentes.
Como se utiliza en este caso "alicíclico" o "alíciclico" se refiere a un radical o sustituyente cíclico, donde el sistema anular es alifático.
El sistema anular puede comprender uno o más anillos donde al menos un anillo es alifático.
Las fracciones alicíclicas preferidas incluyen anillos con 5 a 9 átomos de carbono en el anillo.
- Los grupos alicíclicos como se utilizan en este caso pueden opcionalmente contener otros sustituyentes.
Como se utiliza en este caso, "alcoxi" se refiere a un radical o sustituyente que incluye un grupo alquilo y un átomo de oxígeno, donde el grupo alcoxi se fija a una molécula parental vía su átomo de oxígeno.
Los ejemplos de grupos de alcoxi incluyen, pero de forma no limitativa, metoxi, etoxi propoxi, isopropoxi, n-butoxi, sec-butoxi, tert-butoxi, pn-pentoxi, neopentoxi, n-hexoxi y similar.
- Los grupos de alcoxi como se utilizan en este caso pueden opcionalmente contener otros sustituyentes.
Como se utiliza en este caso, "halo", "haluro" y "halógeno" se refieren a un átomo, radical o sustituyente seleccionado de flúor, cloro, bromo y yodo.
Como se utiliza en este caso, "arilo" y "aromático" se refiere a un radical o sustituyente que comprende un sistema anular carbocíclico mono- o policíclico con uno o más anillos aromáticos.
- Los ejemplos de grupos de arilo incluyen, pero de forma no limitativa, fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo, idenilo y similar.
Los sistemas de anillo de arilo preferido tienen de 5 a 20 átomos de carbono en uno o más anillos.
Los grupos de arilo como se utilizan en este caso pueden opcionalmente contener otros sustituyentes.
Como se utiliza en este caso, "aralquilo" y "arilalquilo" se refieren a un radical o sustituyente que incluye un grupo alquilo y un grupo de arilo, donde el aralquilo o grupo de arilalquilo se fija a una molécula parental vía su fracción de alquilo.
Los ejemplos incluyen, pero de forma no limitativa, bencilo, fenetilo y similar.
Los grupos de aralquilo como se utilizan en este caso pueden opcionalmente contener otros sustituyentes fijados al alquilo, el arilo o ambas fracciones que forman el radical o sustituyente.
- Como se utiliza en este caso, "heterocíclico" se refiere a un radical o sustituyente que comprende un sistema anular mono- o policíclico que incluye al menos un heteroátomo y es insaturado, saturado parcialmente o saturado completamente, incluyendo así grupos de heteroarilo.
El heterocíclico también significa incluir fracciones de sistema anular fusionadas donde uno o más de los anillos fusionados contienen al menos un heteroátomo y los otros anillos pueden contener uno o más heteroátomos u opcionalmente no contener ninguno de los heteroátomos.
- Un grupo heterocíclico incluye típicamente al menos un átomo seleccionado de azufre, nitrógeno u oxígeno.
Los ejemplos de grupos heterocíclicos incluyen [1,3]dioxolano, pirrolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, piperidinil, piperacínil, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, morfínilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, quinoxalinilo, piridazinonilo, tetrahidrofurilo y similar.
- Los grupos heterocíclicos como se utilizan en este caso pueden opcionalmente contener otros sustituyentes.
Como se utiliza en este caso, "heteroarilo" y "heteroaromático" se refiere a un radical o sustituyente que comprende un anillo aromático mono- o policíclico, sistema anular o sistema anular fusionado donde al menos uno de los anillos es aromático e incluye uno o más heteroátomos.
El heteroarilo también significa que incluye sistemas de anillo fusionados que incluyen sistemas donde uno o más de los anillos fusionados contienen ninguno de los heteroátomos.
Los grupos de heteroarilo típicamente incluyen un átomo de anillo seleccionado de azufre, nitrógeno u oxígeno.

Los ejemplos de grupos de heteroarilo incluyen, pero de forma no limitativa piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, pirrolil, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolil, tiadiazolilo, oxadiazolilo, tiofenilo, furanilo, quinoleínilo, isoquinoleínilo, benzimidazolilo, benzooxazolilo, quinoxalinilo y similar.

5 Los radicales de heteroarilo o sustituyentes se pueden fijar a una molécula parental directamente o a través de una fracción de conexión tal como un grupo alifático o un heteroátomo.

Los grupos de heteroarilo como se utilizan en este caso pueden opcionalmente contener otros sustituyentes.

Como se utiliza en este caso, "heteroarilalquilo" se refiere a un radical o sustituyente que comprende un grupo de heteroarilo como se ha definido previamente y una fracción de alquilo, donde el grupo de heteroarilalquilo se fija a una molécula parental vía su fracción de alquilo.

10 Los ejemplos incluyen, pero de forma no limitativa, piridinilmetilo, pirimidiniletilo, naptiridinilpropilo y similar.

Los grupos de heteroarilalquilo como se utilizan en este caso pueden opcionalmente contener otros sustituyentes en una o ambas de las partes de heteroarilo o de alquilo.

Como se utiliza en este caso, "mono o policíclico" se refiere a cualquier sistema de anillo, tal como un anillo único o un sistema policíclico con anillos que están fusionados o enlazados y se entiende que son inclusivos de sistemas de anillo único y mezclado individualmente seleccionado de alifático, alicíclico, arilo, heteroarilo, aralquilo, arilalquilo, heterocíclico, heteroarilo, heteroaromático y heteroarilalquilo.

15 Tales estructuras mono y policíclicas pueden contener anillos que tienen un grado de saturación uniforme o variable, incluyendo anillos saturados completamente, saturados parcialmente o insaturados completamente.

20 Cada anillo puede comprender átomos de anillo seleccionados de C, N, O y S para dar lugar a anillos heterocíclicos al igual que anillos que comprenden solo C átomos de anillo.

Los anillos heterocíclicos y todos los de carbono pueden estar presentes en un motivo mezclado, tal como por ejemplo bencimidazol donde un anillo del sistema anular fusionado tiene solo átomos de anillo de carbono y el otro anillo tiene dos átomos de nitrógeno.

25 Las estructuras mono o policíclicas pueden ser además sustituidas con sustituyentes tal como por ejemplo ftalimida que tiene dos oxo grupos (=O) fijados a uno de los anillos.

En otro aspecto, las estructuras mono o policíclicas se pueden fijar a una molécula parental directamente a través de un átomo de anillo, a través de un sustituyente o una fracción de conexión bifuncional.

30 Como se utiliza en este caso, "acilo" se refiere a un radical o sustituyente que comprende una fracción de carbonilo (C=O o C(O)) y otro sustituyente X, donde el grupo de acilo se fija a una molécula parental vía su fracción de carbonilo.

Como tal, un grupo de acilo se obtiene formalmente por la eliminación de un grupo hidroxilo a partir de un ácido orgánico y tiene la fórmula general -C(O)-X, donde X es típicamente alifático, alicíclico o aromático.

El término "acilo" también significa que incluye radicales de heteroacilo o sustituyentes con fórmula general -Y(O)_n-X, donde X es tal como se ha definido anteriormente y Y(O)_n es típicamente sulfonil, sulfinilo o fosfato.

35 Los ejemplos de grupos de acilo incluyen carbonilos alifáticos, carbonilos aromáticos, sulfonilos alifáticos, sulfinilos aromáticos, sulfonilos alifáticos, fosfatos aromáticos, fosfatos alifáticos y similares.

Los grupos de acilo como se utilizan en este caso pueden opcionalmente contener otros sustituyentes.

40 Como se utiliza en este caso, "sustituyente" y "grupo sustituyente" incluyen grupos que son típicamente añadidos a otros sustituyentes o compuestos progenitores para mejorar propiedades deseadas o proporcionar efectos deseados.

Los grupos sustituyentes se pueden proteger o desproteger y se pueden fijar a un sitio disponible o a muchos sitios disponibles en un compuesto parental.

Los grupos sustituyentes también pueden ser además sustituidos por otros grupos sustituyentes y se pueden unir directamente o vía un grupo de conexión tal como un grupo alquilo o de hidrocarbilo a un compuesto parental.

45 Aquí, "hidrocarbilo" se refiere a cualquier grupo que comprende C, O y H. Incluidos son grupos rectos ramificados y cíclicos con cualquier grado de saturación.

Tales grupos de hidrocarbilo pueden incluir uno o más heteroátomos seleccionados de N, O y S y pueden ser además sustituidos con uno o más sustituyentes.

50 [0082] A menos que se indique lo contrario, el término "sustituido" u "opcionalmente sustituido" se refiere a la presencia (opcional) de cualquiera de los sustituyentes siguientes: halógeno, hidroxilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, acilo (-C(O)R_{aa}), carboxilo (-C(O)O-R_{aa}), grupos alifáticos, grupos alicíclicos, alcoxi, oxo sustituido (-O-R_{aa}), arilo, aralquilo, heterocíclico, heteroarilo, heteroarilalquilo, amino (-NR_{bb}R_{cc}), imino (=NR_{bb}), amido (-C(O)NR_{bb}R_{cc} o -N(R_{bb})C(O)R_{aa}), azido (-N₃), nitro (-NO₂), ciano (CN), carbamido (-OC(O)NR_{bb}R_{cc} or -N(R_{bb})C(O)OR_{aa}), ureido (-N(R_{bb})C(O)NR_{bb}R_{cc}), tioureido (-N(R_{bb})C(S)NR_{bb}R_{cc}), guanidinilo (-N(R_{bb})C(=NR_{bb})NR_{bb}R_{cc}), amidinilo (-C(=NR_{bb})NR_{bb}R_{cc} o -N(R_{bb})C(NR_{bb})R_{aa}), tiol (-SR_{bb}), sulfinilo (-S(O)R_{bb}), sulfonil (-S(O)2R_{bb}), sulfonamidilo (-S(O)2NR_{bb}R_{cc} o -N(R_{bb})S(O)2R_{bb}) y grupos conjugados.

55 Aquí, cada R_{aa}, R_{bb} y R_{cc} es independientemente H, un grupo funcional de sustancia química conectada opcionalmente u otro sustituyente, preferiblemente pero sin limitación elegido del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, alquinilo, alifático, alcoxi, acilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, alicíclico heterocíclico y heteroarilalquilo.

Los sustituyentes seleccionados en los compuestos descritos aquí están presentes a un grado recurrente.

En este contexto, "sustituyente recursivo" significa que un sustituyente puede citar otro caso de sí mismo.

60 Debido a la naturaleza recurrente de tales sustituyentes, teóricamente, un gran número puede estar presente en cualquier reivindicación dada.

65 Un técnico en la materia de química medicinal y química orgánica entiende que el número total de tales

sustituyentes está razonablemente limitado por las propiedades deseadas del compuesto destinado. Tales propiedades incluyen, por medio de ejemplo y no limitación, propiedades físicas tales como peso molecular, solubilidad o logaritmo P, propiedades de aplicación tales como actividad contra el objetivo destinado y propiedades prácticas tal como facilidad de síntesis.

5 Los sustituyentes recurrentes son un aspecto destinado de la invención.

Un técnico en la materia de química orgánica y medicinal entiende la versatilidad de tales sustituyentes.

Para el grado en que los sustituyentes recurrentes están presentes en una reivindicación de la invención, el número total será determinado como se ha expuesto arriba.

10 Como se utiliza en este caso, un cero (0) en un rango que indica un número de una unidad particular significa que la unidad puede estar ausente.

Por ejemplo, un compuesto oligomérico que comprende 0-2 regiones de un motivo particular significa que el compuesto oligomérico puede comprender una o dos tales regiones con el motivo particular o el compuesto oligomérico puede no tener cualquier región con el motivo particular.

15 En casos donde una porción interna de una molécula está ausente, las partes que flanquean las porciones ausentes se unen directamente una a otra.

Asimismo, el término "ningún" como se utiliza en este caso, indica que una característica determinada no está presente.

20 Como se utiliza en este caso, "análogo" o "derivado" significa un compuesto o fracción similar en la estructura pero diferente con respecto a la composición elemental del compuesto parental independientemente de cómo se haga el compuesto.

Por ejemplo, un compuesto análogo o derivado no necesita realizarse del compuesto parental como una materia prima de sustancia química.

25 [0083] Los ejemplos siguientes se ofrecen solo para fines ilustrativos y no se destinan para limitar el alcance de la presente invención de ninguna manera.

Leyendas de la figura

[0084]

30 Figura 1. El ensayo de actividad *in vitro* para (XYG)₇ donde X = 5-metilcitosina y Y=U (PS659 SEQ ID NO:90 derivada de la SEQ ID NO:2) y (XYG)₇ donde X=C y Y es 5-metiluracilo (PS661 SEQ ID NO: 97; derivada de la SEQ ID NO:3).

PS659 (1a) y PS661 (1b) fueron transfectados en HD fibroblastos (GM04022) en concentraciones en aumento (0.5 - 200 nM).

35 La eficacia y selectividad fue determinada con RT-PCR y análisis lab-on-a-chip.

Silenciamiento de los transcritos expandidos ((CAG)₄₄) y sanos ((CAG)₁₈) HTT se compararon con los niveles de transcripción relativos HTT en las muestras de prueba.

Para todos los AON n=2 salvo para prueba (n=3).

40 Figura 2. La eficacia *in vivo* de PS659 ((XYG)₇ donde X = 5-metilcitosina y Y=U; SEQ ID NO:2) en un modelo de rata HD transgénica.

Las ratas HD transgénicas ((CAG)₅₁ repetición) recibieron 15 veces una inyección intraventricular con PS659 (SEQ ID NO:90 derivada de la SEQ ID NO: 2), durante 18 semanas a una dosis final de 200 µg por inyección, las ratas HD de control HD recibieron solo el vehículo.

45 Las ratas fueron sacrificadas una semana después de la inyección final.

Se aisló el tejido de todas las ratas y HTT se determinaron los niveles con análisis Q-RT-PCR.

Los niveles reducidos de transcripción HTT fueron encontrados en (A) córtex, (B) hipocampo, (C) bulbo olfativo y (D) tálamo después del tratamiento PS659 en comparación al control.

50 Tabla 1. Estructuras generales de AON.

X = C o 5-metilcitosina Y = U o 5-metiluracilo, Z = A o 2,6-diaminopurina, I = inosina, y Q = monómero abásico.

Repetición prevista	Secuencia AON (5'□3')	SEQ ID NO
(CAG) _n	(XYG) ₇ (PS57) X=C, Y=U	1
	(XYG) ₇ (PS659) X=5-metilcitosina, Y=U	2
	(XYG) ₇ (PS661) X=C, Y=5-metiluracilo	3
	(XYG) ₄	4
	(XYG) ₅	5
	(XYG) ₆	6
	(XYG) ₇	7
	(XYG) ₈	8

ES 2 639 066 T3

	(XYG)9	9
	(XYG)10	10
	(XYG)11	11
	(XYG)12	12
(GCG)n	(XGX)4	13
	(XGX)5	14
	(XGX)6	15
	(XGX)7	16
	(XGX)8	17
	(XGX)9	18
	(XGX)10	19
	(XGX)11	20
	(XGX)12	21
(CGG)n	(XXG)4	22
	(XXG)5	23
	(XXG)6	24
	(XXG)7	25
	(XXG)8	26
	(XXG)9	27
	(XXG)10	28
	(XXG)11	29
	(XXG)12	30
(GAA)n	(YYX)4	31
	(YYX)5	32
	(YYX)6	33
	(YYX)7	34
	(YYX)8	35
	(YYX)9	36
	(YYX)10	37
	(YYX)11	38
	(YYX)12	39
(GCC)n	(GGC)4	40
	(GGX)5	41
	(GGX)6	42
	(GGX)7	43
	(GGX)8	44
	(GGC)9	45
	(GGX)10	46
	(GGX)11	47
	(GGX)12	48
(CCG)n	(XGG)4	49
	(XGG)5	50
	(XGG)6	51
	(XGG)7	52
	(XGG)8	53
	(XGG)9	54
	(XGG)10	55
	(XGG)11	56
	(XGG)12	57
(AUUCU)n	(ZGZZY)3	58
	(ZGZZY)4	59
	(ZGZZY)5	60
	(ZGZZY)6	61
	(ZGZZY)7	62
(CCUG)n	(XZGG)3	63
	(XZGG)4	64
	(XZGG)5	65
	(XZGG)6	66
	(XZGG)7	67
	(XZGG)8	68
	(XZGG)9	69
(GGGGCC)n	(GGXUXX)3	216
	(GGXUXX)4	217

ES 2 639 066 T3

	(GGXIXX)4	218
	(GGXQXX)4	219
Nota: todos los AON con la SEQ ID NO: 4-69 o 216-219 comprenden al menos una modificación de base seleccionada de 5-metilcitosina, 5-metiluracilo y 2,6-diaminopurina.		

Tabla 2. Estructuras generales de los AON. Todos los AON son AON 2'-O-metil fosforotioato donde C es 5-metilcitosina, U es 5 metiluracilo, A es 2,6 diaminopurina, I es inosina y Q es un monómero abásico.

Repetición prevista	AON ID	Secuencia de AON (5'→3')	SEQ ID NO
(CAG) _n	PS659	CUG CUG CUG CUG CUG CUG CUG	90
		CUG CUG CUG CUG CUG CUG CUG	91
		CUG CUG CUG CUG CUG CUG CUG	92
		CUG CUG CUG CUG CUG CUG CUG	93
		CUG CUG CUG CUG CUG CUG CUG	94
		CUG CUG CUG CUG CUG CUG CUG	95
		CUG CUG CUG CUG CUG CUG CUG	96
	PS661	CUG CUG CUG CUG CUG CUG CUG	97
		CUG CUG CUG CUG CUG CUG CUG	98
		CUG CUG CUG CUG CUG CUG CUG	99
		CUG CUG CUG CUG CUG CUG CUG	100
		CUG CUG CUG CUG CUG CUG CUG	101
		CUG CUG CUG CUG CUG CUG CUG	102
		CUG CUG CUG CUG CUG CUG CUG	103
	PS660	CUG CUG CUG CUG CUG CUG CUG	104
		CUG CUG CUG CUG CUG CUG CUG	105
		CUG CUG CUG CUG CUG CUG CUG	106
	PS684	CUG CUG CUG CUG CUG CUG CUG	107
		CUG CUG CUG CUG CUG CUG CUG QQQQ	220
		CUG CUG CUG CUG CUG CUG CUG	108
		CUG CUG CUG CUG CUG CUG CUG QQQQ	221
CUG CUG CUG CUG CUG CUG CUG CUG CUG		109	
	CUG CUG CUG CUG CUG CUG CUG CUG CUG	110	
	CUG CUG CUG CUG CUG CUG CUG CUG CUG	111	
	CUG CUG CUG CUG CUG CUG CUG CUG CUG	112	
	CUG CUG CUG CUG CUG CUG CUG CUG CUG	113	
	CUG CUG CUG CUG CUG CUG CUG CUG CUG	114	
	<u>CUG</u>	115	
	<u>CUG</u>		
	<u>CUG</u>	116	
	<u>CUG</u>		
	<u>CUG</u> <u>CUG</u>	117	
<u>CUG</u> <u>CUG</u>			
	<u>CUG</u> <u>CUG</u>	118	
	<u>CUG</u>		
	CGC CGC CGC CGC	119	
	CGC CGC CGC CGC	120	
	CGC CGC CGC CGC CGC	121	
	CGC CGC CGC CGC CGC	122	
	CGC CGC CGC CGC CGC CGC	123	
	CGC CGC CGC CGC CGC CGC	124	
	CGC CGC CGC CGC CGC CGC CGC	125	
	CGC CGC CGC CGC CGC CGC CGC	126	
(GCG) _n	CGC CGC CGC CGC CGC CGC CGC	127	
	CGC CGC CGC CGC CGC CGC CGC	128	
	CGC CGC CGC CGC CGC CGC CGC CGC	129	
	CGC CGC CGC CGC CGC CGC CGC	130	
	CGC CGC CGC CGC CGC CGC CGC CGC	131	
	CGC CGC CGC CGC CGC CGC CGC CGC CGC	132	

ES 2 639 066 T3

(CGG)n		CCG CCG CCG CCG	133
		CCG CCG CCG CCG	134
		CCG CCG CCG CCG CCG	135
		CCG CCG CCG CCG CCG	136
		CCG CCG CCG CCG CCG CCG	137
		CCG CCG CCG CCG CCG CCG	138
		CCG CCG CCG CCG CCG CCG CCG	139
		CCG CCG CCG CCG CCG CCG CCG	140
		CCG CCG CCG CCG CCG CCG CCG CCG	141
		CCG CCG CCG CCG CCG CCG CCG CCG	142
		CCG CCG CCG CCG CCG CCG CCG CCG CCG	143
		CCG CCG CCG CCG CCG CCG CCG CCG CCG	144
		CCG	145
		CCG	146
	(GAA)n		UUC UUC UUC UUC
		UUC UUC UUC UUC	148
		UUC UUC UUC UUC UUC	149
		UUC UUC UUC UUC UUC	150
		UUC UUC UUC UUC UUC UUC	151
		UUC UUC UUC UUC UUC UUC	152
		UUC UUC UUC UUC UUC UUC UUC	153
		UUC UUC UUC UUC UUC UUC UUC	154
		UUC UUC UUC UUC UUC UUC UUC	155
		UUC UUC UUC UUC UUC UUC UUC	156
		UUC UUC UUC UUC UUC UUC UUC	157
		UUC UUC UUC UUC UUC UUC UUC UUC	158
		UUC UUC UUC UUC UUC UUC UUC UUC	159
		UUC UUC UUC UUC UUC UUC UUC UUC	160
		UUC UUC UUC UUC UUC UUC UUC UUC	161
		UUC UUC UUC UUC UUC UUC UUC UUC	162
	UUC UUC UUC UUC UUC UUC UUC UUC	163	
		UUC	164
		UUC	
		UUC	165
		UUC	
		UUC	166
		UUC UUC	
		UUC	167
		UUC UUC	
(GCC)n		GGC GGC GGC GGC	168
		GGC GGC GGC GGC GGC	169
		GGC GGC GGC GGC GGC GGC	170
		GGC GGC GGC GGC GGC GGC GGC	171
		GGC GGC GGC GGC GGC GGC GGC	172
		GGC GGC GGC GGC GGC GGC GGC	173
		GGC GGC GGC GGC GGC GGC GGC	174
		GGC GGC GGC GGC GGC GGC GGC GGC	175
		GGC GGC GGC GGC GGC GGC GGC GGC	176
		GGC GGC GGC GGC GGC GGC GGC GGC GGC	177
(CCG)n		CGG CCG CCG CCG	178
		CGG CCG CCG CCG CCG	179
		CGG CCG CCG CCG CCG CCG	180
		CGG CCG CCG CCG CCG CCG CCG	181
		CGG CCG CCG CCG CCG CCG CCG CCG	182
		CGG CCG CCG CCG CCG CCG CCG CCG	183
		CGG CCG CCG CCG CCG CCG CCG CCG CCG	184
(AUUCU)n		AGAAU AGAAU AGAAU	185
		AGAAU AGAAU AGAAU AGAAU	186
		AGAAU AGAAU AGAAU AGAAU	187
		AGAAU AGAAU AGAAU AGAAU	188
		AGAAU AGAAU AGAAU AGAAU	189

		AGAAU AGAAU AGAAU AGAAU AGAAU	190
		AGAAU AGAAU AGAAU AGAAU AGAAU AGAAU	191
		$\overline{\text{CAGCAGC}}$ $\overline{\text{CAGCAGC}} \overline{\text{CAGCAGC}} \overline{\text{CAGCAGC}} \overline{\text{CAGCAGC}} \overline{\text{CAGCAGC}} \overline{\text{CAGCAGC}}$	192
(CCUG) _n		CAGG CAGG CAGG	193
		CAGG CAGG CAGG	194
		CAGG CAGG CAGG CAGG	195
		CAGG CAGG CAGG CAGG	196
		CAGG CAGG CAGG CAGG CAGG	197
		CAGG CAGG CAGG CAGG CAGG	198
		CAGG CAGG CAGG CAGG CAGG	199
		CAGG CAGG CAGG CAGG CAGG	200
		CAGG CAGG CAGG CAGG CAGG CAGG	201
		CAGG CAGG CAGG CAGG CAGG CAGG	202
		CAGG CAGG CAGG CAGG CAGG CAGG CAGG	203
		CAGG CAGG CAGG CAGG CAGG CAGG CAGG	204
		CAGG CAGG CAGG CAGG CAGG CAGG CAGG CAGG	205
		CAGG CAGG CAGG CAGG CAGG CAGG CAGG CAGG	206
	$\underline{\text{CAGG}} \underline{\text{CAGG}} \underline{\text{CAGG}} \underline{\text{CAGG}} \underline{\text{CAGG}} \underline{\text{CAGG}} \underline{\text{CAGG}} \underline{\text{CAGG}}$ $\underline{\text{CAGG}}$	207	
	$\underline{\text{CAGG}}$ $\underline{\text{CAGG}}$	208	
(GGGGCC) _n	PS1252	GGCUCC GGCUCC GGCUC	209
		GGCQCC GGCQCC GGCQCC	210
		GGCUCC GGCUCC GGCUCC	211
		GGCUCC GGCUCC GGCUCC GGCUCC	212
		GGCQCC GGCQCC GGCQCC GGCQCC	213
		GGCICC GGCICC GGCICC GGCICC	214
		GGCCUC GGCCUC GGCCUC GGCCUC	215

Ejemplos

Ejemplo 1.

5

Introducción

[0085] Las características particulares de una química (AON) de oligonucleótido antisentido elegido pueden al menos en parte mejorar la afinidad de enlace y estabilidad, mejorar la actividad, mejorar la seguridad y/o reducir el coste de productos reduciendo la longitud o mejorando la síntesis y/o procedimientos de purificación.

10 Este ejemplo describe el análisis comparativo de la actividad de AON diseñado para dirigir la repetición expandida (CAG)_n en HTT transcritos en HD fibroblastos *in vitro* e incluye AON con bien 5-metilcitosinas (XYG)₇, donde X es 5-metilcitosina y Y = U que se identifica también como SEQ ID NO:90 (y derivada de SEQ ID NO:2) o 5-metiluraciloos (XYG)₇, donde X = C y Y= 5-metiluracilo se identifica también como SEQ ID NO: 97 (y se deriva de la SEQ ID NO:3).

15

Materiales y métodos

[0086] Cultivo celular.

20 Los fibroblastos derivados de pacientes HD (GM04022) (comprados de Coriell Cell Repositories, Camden, EE.UU) fueron cultivados a 37°C y 5% CO₂ en el medio esencial mínimo (MEM) (Gibco Invitrogen, Carlsbad, EE.UU) con 15% de calor inactivado suero de bovino Fetal (FBS) (Clontech, Palo Alto EE.UU), 1% Glutamax (Gibco) y 100 U/ml penicilina/estreptomina (P/S) (Gibco).

25 [0087] Oligonucleótidos. Los AON fueron completamente 2'-O-metil fosforotioato modificado: PS659 (XYG)₇, donde X es 5-metilcitosina y Y = U que se identifica también como SEQ ID NO: 90 (y derivado de SEQ ID NO:2) y PS661 (XYG)₇, donde X = C y Y= 5-metiluracilo se identifica también como SEQ ID NO:97 (y se deriva de SEQ ID NO:3).

30 [0088] Transfección. Las células fueron transfectadas con AON complejo con PEI (2 µL por µg AON, en 0.15 M NaCl).

El complejo AON PEI se añadió al medio MEM con 5% FBS para células a una concentración AON final que varía de 0.5 - 200 nM.

El medio fresco fue suplementado después de cuatro horas y después de 24 horas el ARN fue aislado.

[0089] Aislamiento de ARN.

El ARN de células cultivadas fue aislado utilizando el equipo Arum Total RNA Mini Kit, (Bio-Rad Hércules, CA) según el protocolo del fabricante.

5

[0090] RT-PCR y análisis lab-on-a-chip.

Aproximadamente 200 ng de ARN fueron sometidos a síntesis de ADNc con hexámeros aleatorios que utilizan el sistema de síntesis de primera cadena SuperScript (Invitrogen) en un volumen total de 20 µL.

PCR fue realizado con cebadores para HTT (a través de las repetición CAG) y β -actina.

10 El programa de PCR comenzó con una desnaturalización inicial de 4 min a 95°C, seguida de 35 ciclos de desnaturalización de 30 seg a 94°C, 30 seg de recocimiento a 60°C, 45 seg de alargamiento a 72°C, después del cual se realizó un paso de alargamiento final a 72°C durante 7 min. Lab-on-a-chip se realizó en el Bioanalizador Agilent 2100 (Agilent Technologies, Waldbronn, Germany), utilizando el equipo Agilent ADN 1000.

15 Los niveles de expresión fueron normalizados para niveles de β -actina y con respecto a niveles de transcripción sin transfección.

Los cebadores siguientes fueron usados:

HTT sentido; 5'-ATGGCGACCCTGGAAAAGCTGAT-3' (SEQ ID NO: 70)

HTT antisentido; 5'-TGAGGCAGCAGCGGCTG-3' (SEQ ID NO: 71)

β -actina sentido; 5'-GGACTTCCGAGCAAGAGATGG-3' (SEQ ID NO: 72)

20 β -actina antisentido; 5'-AGCACTGTGTTGGCGTACAG-3 (SEQ ID NO: 73)

Resultados

25 [0091] Ambos PS659 (SEQ ID NO: 90 derivados de SEQ ID NO:2) y PS661 (SEQ ID NO: 97 derivados de SEQ ID NO:3) fueron altamente eficaces y los HTT transcritos se redujeron en HD fibroblastos de una manera dosisdependiente (figura 1a, b).

Ambos AON también mostraron una preferencia para el alelo con los repetidores CAG expandidos.

30 PS659 (SEQ ID NO: 90 derivado de SEQ ID NO:2) fue más eficaz y alelo más específico a concentraciones inferiores (efecto más fuerte a 5 nM) (1a) que PS661 (SEQ ID NO: 97 derivado de SEQ ID NO:3) (más fuerte producen el efecto de 20 nM) (1b).

Ejemplo 2

Introducción

35

[0092] PS659 (XYG)₇, donde X es 5-metilcitosina y Y = U se ha identificado también como la SEQ ID NO: 90 (derivado de SEQ ID NO:2) fue seleccionado de estudios *in vitro* como candidato más eficaz y seguro.

Este ejemplo describe su actividad en un modelo de rata transgénico después de una serie de inyecciones intraventriculares directas.

40

Materiales y métodos

[0093] Animales. Las ratas HD transgénicas llevan un fragmento de ADNc de Huntington truncado con 51 repetidores CAG bajo el control de la promotor de Huntington de rata nativa.

45 El producto génico expresado es aproximadamente 75 kDa, que corresponde con 22% del Huntington en toda su longitud (posición de ADNc 324-2321, posición de aminoácido 1-709/825, que corresponde con exón 1-16), bajo el control 886 bp del promotor de Huntington de rata (von Hörsten S. et al.).

Todos los experimentos animales fueron aprobados por el Institutional Animal Care and Use Committees of the Maastricht University, Maastricht.

50

[0094] Oligonucleótidos. PS659 (XYG)₇, donde X es 5-metilcitosina y Y = U identificado también como SEQ ID NO: 90 (derivada de SEQ ID NO:2), es un 2'-O-metil AON completamente modificado de fosforotioato.

[0095] Tratamiento *in vivo*.

55 Las ratas HD transgénicas recibieron 15 veces una inyección intraventricular a una dosis final de 200 µg PS659 identificada también como SEQ ID NO: 90 (derivada de la SEQ ID NO:2) durante 18 semanas.

Las ratas HD de control recibieron solo el vehículo.

Las ratas fueron sacrificadas una semana después de la inyección final.

60 [0096] Aislamiento de ARN.

El ARN del tejido cerebral fue aislado utilizando el reactivo ARN de abeja (Tel Test, Inc).

En resumen, las muestras de tejido fueron homogeneizadas en los tubos de reborde verde MagNA Lyser (Roche) añadiendo ARN de abeja (50 mg de tejido/mL de ARN de abeja) y por homogenización utilizando un instrumento MagNA Lyser (Roche).

65 El lisado fue transferido a un tubo nuevo, cloroformo (Sigma) fue añadido (0,2 mL por mL ARN de abeja), mezclado, incubado en el hielo durante 5 minutos y centrifugado a 13,000 r.p.m. durante 15 minutos a 4°C.

La fase acuosa superior fue recogida y se añadió un volumen de isopropanol igual (SIGMA), seguido de un periodo de incubación de 1 hora a 4°C y centrifugación (13,000 r.p.m., 15 min, 4°C).
El ARN precipitado fue lavado con 70% (v/v) de etanol (BioSolve), secado al aire y disuelto en MilliQ.

5 [0097] Análisis RT-PCR cuantitativo.

Aproximadamente 200 ng fueron sometidos a síntesis ADNc con hexámeros aleatorios utilizando el sistema de síntesis de primera cadena SuperScript (Invitrogen) en un volumen total de 20 µL. 3 µL de 1/40 preparación de dilución de ADNc fue posteriormente usada en un análisis de PCR cuantitativo según procedimientos estándar en la presencia de iQ™ SYBR® Green Supermix (Bio-Rad).

10 Los cebadores PCR cuantitativos se diseñaron basados en la información de secuencia de base de datos NCBI.

La identidad de producto se confirmó por la secuenciación del ADN.

La señal para Rab2 y YWHAZ fue usada para normalización.

Los cebadores siguientes fueron usados:

- 15 Rat Htt-F; 5'- CGCCGCCTCCTCAGCTTC -3 (SEQ ID NO: 74)
Rat Htt-R; 5'- GAGAGTTCTTCTTTGGTCGGTGC -3 (SEQ ID NO: 75)
Rab2-F; 5'- TGGGAAACAGATAAACTCCAGA-3'(SEQ ID N°: 76)
Rab2-R; 5'- AATATGACCTTGTGATAGAACGAAAG-3 (SEQ ID NO: 77)
YWHAZ-F; 5'- AAATGAGCTGGTGCAGAAGG-3 (SEQ ID NO: 78)
20 YWHAZ -R; 5'- GGCTGCCATGTCATCGTAT -3 (SEQ ID NO: 79)

Resultados

25 [0098] PS659 (identificado también como SEQ ID NO: 90 o derivado de SEQ ID NO: 2) redujo los niveles de transcripción HTT transgénicos en el córtex (figura 2a), hipocampo (figura 2b), bulbo olfativo (figura 2c) al igual que en el tálamo (figura 3d) cuando se compara con ratas tratadas de solución salina.

Estos resultados demuestran que PS659 (identificados también como SEQ ID NO: 90 o derivados de SEQ ID NO: 2) es eficaz *in vivo* después de la inyección intraventricular directa.

Lista de referencias

30 [0099]

- Aartsma-Rus et al., Hum Mol Gen 2003; 12(8):907-14.
Arai K et al. Bioorg. Med. Chem. 2011, 21, 6285
35 Bauer et al., 2009; J Neurochem. 110:1737-65
Brida C., et al, Human Molecular Genetics, 2010, vol 9: 1399-1412
Bruno et al., Adv Drug Deliv Rev. 2011;63(13):1210-26
Diebold et al., 2006, Eur J Immunol; 36(12): 3256-67
40 Evers et al. PLoS ONE 2011, 6 (9) e24308
Huang et al., 1998 Somat Cell Molec Gen 24:217-33;
Krieg AM. et al., Nature 1995; 374: 546-549.
Krieg, A. M., Curr. Opin. Immunol. 2000; 12: 35-43.
Kumar L, Pharm. Technol. 2008, 3, 128.
Muchowski et al., 2002 PNAS 99: 727-32
45 Mulders et al. PNAS 2009 106(33); p13915-20
Peacock H et al. J. Am. Chem. Soc. 2011, 133, 9200
Popovic P.J. et al. J of Immunol 2006; 177: 8701-8707.
Roon-Mom et al., 2002 Mol Brain Res 109: 1-10
Ropper AH. and Brown RH., 2005 Principles of neurology. 8th Ed. New York: McGraw-Hill, 2005.
50 Ross et al., 2011; Lancet Neurol. 10:83-98
Rigo, F, et al, 2012, Nature chemical biology, 8: 555-561.
Steffan et al., 2000 PNAS 97: 6763-68
von Horsten S. et al. Hum Mol Genet. 2003;12(6):617-24
Wagner, H., Adv. Immunol. 1999; 73: 329-368.
55 Yu RZ., Anal Biochem 2002; 304: 19-25.

LISTADO DE SECUENCIAS

60 [0100]

<110> Prosensa Technologies B.V.

<120> Oligonucleótidos de molulación de ARN con características mejoradas para el tratamiento de trastornos neuromusculares

65

<130> P6040090pct
 <150> EP 12165139.2
 <151> 2012-04-23
 5
 <150> US 61/636,914
 <151> 2012-04-23
 <160> 221
 10
 <170> PatentIn version 3.3
 <210> 1
 <211> 21
 15
 <212> ARN
 <213> Artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido
 20
 <400> 1
 cugcugcugc ugcugcugcu g
 21
 25
 <210> 2
 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Artificial
 30
 <220>
 <223> Oligonucleótido
 35
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> n es 5-metilcitosina
 40
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> n es 5-metilcitosina
 45
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 <223> n es 5-metilcitosina
 50
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (10)..(10)
 <223> n es 5-metilcitosina
 55
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (13)..(13)

<223> n es 5-metilcitosina
 <220>

5 <221> misc_feature
 <222> (16)..(16)
 <223> n es 5-metilcitosina
 <220>

10 <221> misc_feature
 <222> (19)..(19)
 <223> n es 5-metilcitosina
 <400> 2

15 nugnugnugn ugnugnugnu g
 21

<210> 3
 20 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Artificial
 <220>

25 <223> Oligonucleótido
 <220>

<221> misc_feature
 30 <222> (2)..(2)
 <223> n es 5-metiluraciloo
 <220>

<221> misc_feature
 35 <222> (5)..(5)
 <223> n es 5-metiluraciloo
 <220>

<221> misc_feature
 40 <222> (8)..(8)
 <223> n es 5-metiluraciloo
 <220>

<221> misc_feature
 45 <222> (11)..(11)
 <223> n es 5-metiluraciloo
 <220>

<221> misc_feature
 50 <222> (14)..(14)
 <223> n es 5-metiluraciloo
 <220>

<221> misc_feature
 55 <222> (17)..(17)
 <223> n es 5-metiluraciloo

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (20)..(20)
 <223> n es 5-metiluraciloo
 5
 <400> 3
 cngcngcngc ngcngcngcn g
 21
 10
 <210> 4
 <211> 12
 <212> ARN
 <213> Artificial
 15
 <220>
 <223> Oligonucleótido
 20
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 25
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> n es U o 5-metiluracilo
 30
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 35
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> n es U o 5-metiluracilo
 40
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 45
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (8)..(8)
 <223> n es U o 5-metiluracilo
 50
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (10)..(10)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 55
 <220>
 <221> misc_feature

<222> (11)..(11)
 <223> n es U o 5-metiluracilo

 <400> 4
 5 nngnngnngn ng
 12

 <210> 5
 10 <211> 15
 <212> ARN
 <213> Artificial

 <220>
 15 <223> Oligonucleótido

 <220>
 <221> misc_feature
 20 <222> (1)..(1)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

 <220>
 <221> misc_feature
 25 <222> (2)..(2)
 <223> n es U o 5-metiluracilo

 <220>
 <221> misc_feature
 30 <222> (4)..(4)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

 <220>
 <221> misc_feature
 35 <222> (5)..(5)
 <223> n es U o 5-metiluracilo

 <220>
 <221> misc_feature
 40 <222> (7)..(7)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

 <220>
 <221> misc_feature
 45 <222> (8)..(8)
 <223> n es U o 5-metiluracilo

 <220>
 <221> misc_feature
 50 <222> (10)..(10)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

 <220>
 <221> misc_feature
 55 <222> (11)..(11)
 <223> n es U o 5-metiluracilo

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (13)..(13)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 5
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (14)..(14)
 <223> n es U o 5-metiluracilo
 10
 <400> 5
 nngnngnngn ngng
 15
 15
 <210> 6
 <211> 18
 <212> ARN
 <213> Artificial
 20
 <220>
 <223> Oligonucleótido
 25
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 30
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> n es U o 5-metiluracilo
 35
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 40
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> n es U o 5-metiluracilo
 45
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 50
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (8)..(8)
 <223> n es U o 5-metiluracilo
 55
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (10)..(10)

<223> n es C o 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 5 <222> (11)..(11)
 <223> n es U o 5-metiluracilo
 <220>
 <221> misc_feature
 10 <222> (13)..(13)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 15 <222> (14)..(14)
 <223> n es U o 5-metiluracilo
 <220>
 <221> misc_feature
 20 <222> (16)..(16)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 25 <222> (17)..(17)
 <223> n es U o 5-metiluracilo
 <400> 6
 nngnngnngn ngngnng
 30 18
 <210> 7
 <211> 21
 35 <212> ARN
 <213> Artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido
 40
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 45 <223> n es C o 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 50 <223> n es U o 5-metiluracilo
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 55 <223> n es C o 5-metilcitosina
 <220>

```

<221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> n es U o 5-metiluracilo

5 <220>
<221> misc_feature
<222> (7)..(7)
<223> n es C o 5-metilcitosina

10 <220>
<221> misc_feature
<222> (8)..(8)
<223> n es U o 5-metiluracilo

15 <220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> n es C o 5-metilcitosina

20 <220>
<221> misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> n es U o 5-metiluracilo

25 <220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(13)
<223> n es C o 5-metilcitosina

30 <220>
<221> misc_feature
<222> (14)..(14)
<223> n es U o 5-metiluracilo

35 <220>
<221> misc_feature
<222> (16)..(16)
<223> n es C o 5-metilcitosina

40 <220>
<221> misc_feature
<222> (17)..(17)
<223> n es U o 5-metiluracilo

45 <220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> n es C o 5-metilcitosina

50 <220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(20)
<223> n es U o 5-metiluracilo

55 <400> 7
nngnngnngn ngngnngnngn g
21

```

<210> 8
 <211> 24
 5 <212> ARN
 <213> Artificial

 <220>
 <223> Oligonucleótido
 10

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 15 <223> n es C o 5-metilcitosina

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 20 <223> n es U o 5-metiluracilo

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 25 <223> n es C o 5-metilcitosina

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 30 <223> n es U o 5-metiluracilo

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 35 <223> n es C o 5-metilcitosina

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (8)..(8)
 40 <223> n es U o 5-metiluracilo

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (10)..(10)
 45 <223> n es C o 5-metilcitosina

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (11)..(11)
 50 <223> n es U o 5-metiluracilo

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (13)..(13)
 55 <223> n es C o 5-metilcitosina

 <220>

<221> misc_feature
 <222> (14)..(14)
 <223> n es U o 5-metiluracilo

5 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (16)..(16)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

10 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (17)..(17)
 <223> n es U o 5-metiluracilo

15 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (19)..(19)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

20 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (20)..(20)
 <223> n es U o 5-metiluracilo

25 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (22)..(22)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

30 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (23)..(23)
 <223> n es U o 5-metiluracilo

35 <400> 8
 nngnngnngn ngngnngnngn gnng
 24

40 <210> 9
 <211> 27
 <212> ARN
 <213> Artificial

45 <220>
 <223> Oligonucleótido

<220>
 50 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
 55 <221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> n es U o 5-metiluracilo

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 5 <223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 10 <223> n es U o 5-metiluracilo

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 15 <223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (8)..(8)
 20 <223> n es U o 5-metiluracilo

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (10)..(10)
 25 <223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (11)..(11)
 30 <223> n es U o 5-metiluracilo

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (13)..(13)
 35 <223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (14)..(14)
 40 <223> n es U o 5-metiluracilo

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (16)..(16)
 45 <223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (17)..(17)
 50 <223> n es U o 5-metiluracilo

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (19)..(19)
 55 <223> n es C o 5-metilcitosina

<220>

```

<221> misc_feature
<222> (20)..(20)
<223> n es U o 5-metiluracilo

5 <220>
<221> misc_feature
<222> (22)..(22)
<223> n es C o 5-metilcitosina

10 <220>
<221> misc_feature
<222> (23)..(23)
<223> n es U o 5-metiluracilo

15 <220>
<221> misc_feature
<222> (25)..(25)
<223> n es C o 5-metilcitosina

20 <220>
<221> misc_feature
<222> (26)..(26)
<223> n es U o 5-metiluracilo

25 <400> 9
nngnngnngn ngngnngnngn gnngnng
27

30 <210> 10
<211> 30
<212> ARN
<213> Artificial

35 <220>
<223> Oligonucleótido

<220>
40 <221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
45 <221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> n es U o 5-metiluracilo

<220>
50 <221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
55 <221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> n es U o 5-metiluracilo

```

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 5 <223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (8)..(8)
 10 <223> n es U o 5-metiluracilo

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (10)..(10)
 15 <223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (11)..(11)
 20 <223> n es U o 5-metiluracilo

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (13)..(13)
 25 <223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (14)..(14)
 30 <223> n es U o 5-metiluracilo

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (16)..(16)
 35 <223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (17)..(17)
 40 <223> n es U o 5-metiluracilo

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (19)..(19)
 45 <223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (20)..(20)
 50 <223> n es U o 5-metiluracilo

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (22)..(22)
 55 <223> n es C o 5-metilcitosina

<220>

<221> misc_feature
 <222> (23)..(23)
 <223> n es U o 5-metiluracilo

5 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (25)..(25)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

10 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (26)..(26)
 <223> n es U o 5-metiluracilo

15 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (28)..(28)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

20 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (29)..(29)
 <223> n es U o 5-metiluracilo

25 <400> 10
 nngnngnngn ngnngnngn gnnngnngng
 30

30
 <210> 11
 <211> 33
 <212> ARN
 <213> Artificial

35 <220>
 <223> Oligonucleótido

40 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

45 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> n es U o 5-metiluracilo

50 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

55 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (5)..(5)

<223> n es U o 5-metiluracilo
 <220>
 <221> misc_feature
 5 <222> (7)..(7)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 10 <222> (8)..(8)
 <223> n es U o 5-metiluracilo
 <220>
 <221> misc_feature
 15 <222> (10)..(10)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 20 <222> (11)..(11)
 <223> n es U o 5-metiluracilo
 <220>
 <221> misc_feature
 25 <222> (13)..(13)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 30 <222> (14)..(14)
 <223> n es U o 5-metiluracilo
 <220>
 <221> misc_feature
 35 <222> (16)..(16)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 40 <222> (17)..(17)
 <223> n es U o 5-metiluracilo
 <220>
 <221> misc_feature
 45 <222> (19)..(19)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 50 <222> (20)..(20)
 <223> n es U o 5-metiluracilo
 <220>
 <221> misc_feature
 55 <222> (22)..(22)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (23)..(23)
 <223> n es U o 5-metiluracilo
 5
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (25)..(25)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 10
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (26)..(26)
 <223> n es U o 5-metiluracilo
 15
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (28)..(28)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 20
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (29)..(29)
 <223> n es U o 5-metiluracilo
 25
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (31)..(31)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 30
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (32)..(32)
 <223> n es U o 5-metiluracilo
 35
 <400> 11
 nngnngnngn ngngnngnngn gnngnngnng nng
 33
 40
 <210> 12
 <211> 36
 <212> ARN
 <213> Artificial
 45
 <220>
 <223> Oligonucleótido
 50
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 55
 <220>
 <221> misc_feature

<222> (2)..(2)
 <223> n es U o 5-metiluracilo

 <220>
 5 <221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

 <220>
 10 <221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> n es U o 5-metiluracilo

 <220>
 15 <221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

 <220>
 20 <221> misc_feature
 <222> (8)..(8)
 <223> n es U o 5-metiluracilo

 <220>
 25 <221> misc_feature
 <222> (10)..(10)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

 <220>
 30 <221> misc_feature
 <222> (11)..(11)
 <223> n es U o 5-metiluracilo

 <220>
 35 <221> misc_feature
 <222> (13)..(13)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

 <220>
 40 <221> misc_feature
 <222> (14)..(14)
 <223> n es U o 5-metiluracilo

 <220>
 45 <221> misc_feature
 <222> (16)..(16)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

 <220>
 50 <221> misc_feature
 <222> (17)..(17)
 <223> n es U o 5-metiluracilo

 <220>
 55 <221> misc_feature
 <222> (19)..(19)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (20)..(20)
 5 <223> n es U o 5-metiluracilo

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (22)..(22)
 10 <223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (23)..(23)
 15 <223> n es U o 5-metiluracilo

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (25)..(25)
 20 <223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (26)..(26)
 25 <223> n es U o 5-metiluracilo

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (28)..(28)
 30 <223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (29)..(29)
 35 <223> n es U o 5-metiluracilo

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (31)..(31)
 40 <223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (32)..(32)
 45 <223> n es U o 5-metiluracilo

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (34)..(34)
 50 <223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (35)..(35)
 55 <223> n es U o 5-metiluracilo

<400> 12

nngnngnngn ngngngngnn gngngngng ngngng
36

- 5 <210> 13
<211> 12
<212> ARN
<213> Artificial

- 10 <220>
<223> Oligonucleótido

- <220>
- 15 <221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> n es C o 5-metilcitosina

- <220>
- 20 <221> misc_feature

<222> (3)..(3)
<223> n es C o 5-metilcitosina

- 25 <220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> n es C o 5-metilcitosina

- 30 <220>
<221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> n es C o 5-metilcitosina

- 35 <220>
<221> misc_feature
<222> (7)..(7)
<223> n es C o 5-metilcitosina

- 40 <220>
<221> misc_feature
<222> (9)..(9)
<223> n es C o 5-metilcitosina

- 45 <220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> n es C o 5-metilcitosina

- 50 <220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(12)
<223> n es C o 5-metilcitosina

- 55 <400> 13
ngnngngngn gn
12

<210> 14
 <211> 15
 5 <212> ARN
 <213> Artificial

 <220>
 <223> Oligonucleótido
 10

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 15 <223> n es C o 5-metilcitosina

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 20 <223> n es C o 5-metilcitosina

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 25 <223> n es C o 5-metilcitosina

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 30 <223> n es C o 5-metilcitosina

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 35 <223> n es C o 5-metilcitosina

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (9)..(9)
 40 <223> n es C o 5-metilcitosina

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (10)..(10)
 45 <223> n es C o 5-metilcitosina

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (12)..(12)
 50 <223> n es C o 5-metilcitosina

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (13)..(13)
 55 <223> n es C o 5-metilcitosina

 <220>

<221> misc_feature
 <222> (15)..(15)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

5 <400> 14
 ngngngngnn gnngn
 15

10 <210> 15
 <211> 18
 <212> ARN
 <213> Artificial

15 <220>
 <223> Oligonucleótido

<220>

20 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

<220>

25 <221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

<220>

30 <221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

<220>

35 <221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

<220>

40 <221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

<220>

45 <221> misc_feature
 <222> (9)..(9)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

<220>

50 <221> misc_feature
 <222> (10)..(10)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

<220>

55 <221> misc_feature
 <222> (12)..(12)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (13)..(13)
 5 <223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (15)..(15)
 10 <223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (16)..(16)
 15 <223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (18)..(18)
 20 <223> n es C o 5-metilcitosina

<400> 15
 ngngngngnn gnngngngn
 18
 25

<210> 16
 <211> 21
 <212> ARN
 30 <213> Artificial

<220>
 <223> Oligonucleótido
 35

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 40

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 45

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 50

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 55

<220>
 <221> misc_feature

<222> (7)..(7)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

 <220>
 5
 <221> misc_feature
 <222> (9)..(9)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

 10
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (10)..(10)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

 15
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (12)..(12)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

 20
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (13)..(13)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

 25
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (15)..(15)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

 30
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (16)..(16)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

 35
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (18)..(18)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

 40
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (19)..(19)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

 45
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (21)..(21)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

 50
 <400> 16
 ngngngngngn gnngngngng n
 21

 55
 <210> 17
 <211> 24
 <212> ARN

<213> Artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido
 5
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 10 <223> n es C o 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 15 <223> n es C o 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 20 <223> n es C o 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 25 <223> n es C o 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 30 <223> n es C o 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (9)..(9)
 35 <223> n es C o 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (10)..(10)
 40 <223> n es C o 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (12)..(12)
 45 <223> n es C o 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (13)..(13)
 50 <223> n es C o 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (15)..(15)
 55 <223> n es C o 5-metilcitosina
 <220>

<221> misc_feature
 <222> (16)..(16)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

5 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (18)..(18)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

10 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (19)..(19)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

15 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (21)..(21)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

20 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (22)..(22)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

25 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (24)..(24)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

30 <400> 17
 ngngngngngn gnngngngng nngn
 24

35 <210> 18
 <211> 27
 <212> ARN
 <213> Artificial

40 <220>
 <223> Oligonucleótido

<220>
 45 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
 50 <221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
 55 <221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (6)..(6)
5 <223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (7)..(7)
10 <223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (9)..(9)
15 <223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
20 <223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(12)
25 <223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(13)
30 <223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (15)..(15)
35 <223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (16)..(16)
40 <223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (18)..(18)
45 <223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
50 <223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(21)
55 <223> n es C o 5-metilcitosina

<220>

<221> misc_feature
 <222> (22)..(22)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

5 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (24)..(24)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

10 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (25)..(25)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

15 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (27)..(27)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

20 <400> 18
 ngngngngnn gnngngngng nngngn
 27

25 <210> 19
 <211> 30
 <212> ARN
 <213> Artificial

30 <220>
 <223> Oligonucleótido

<220>
 35 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
 40 <221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
 45 <221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
 50 <221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
 55 <221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (9)..(9)
5 <223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
<221> misc_feature
10 <222> (10)..(10)
<223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
<221> misc_feature
15 <222> (12)..(12)
<223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
<221> misc_feature
20 <222> (13)..(13)
<223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
<221> misc_feature
25 <222> (15)..(15)
<223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
<221> misc_feature
30 <222> (16)..(16)
<223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
<221> misc_feature
35 <222> (18)..(18)
<223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
<221> misc_feature
40 <222> (19)..(19)
<223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
<221> misc_feature
45 <222> (21)..(21)
<223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
<221> misc_feature
50 <222> (22)..(22)
<223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
<221> misc_feature
55 <222> (24)..(24)
<223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (25)..(25)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 5
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (27)..(27)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 10
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (28)..(28)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 15
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (30)..(30)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 20
 <400> 19
 ngngngngngn gnngngngng nngngngngn
 30
 25
 <210> 20
 <211> 33
 <212> ARN
 <213> Artificial
 30
 <220>
 <223> Oligonucleótido
 35
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 40
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 45
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 50
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 55
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (7)..(7)

<223> n es C o 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 5 <222> (9)..(9)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 10 <222> (10)..(10)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 15 <222> (12)..(12)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 20 <222> (13)..(13)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 25 <222> (15)..(15)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 30 <222> (16)..(16)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 35 <222> (18)..(18)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 40 <222> (19)..(19)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 45 <222> (21)..(21)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 50 <222> (22)..(22)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 55 <222> (24)..(24)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (25)..(25)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 5
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (27)..(27)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 10
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (28)..(28)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 15
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (30)..(30)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 20
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (31)..(31)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 25
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (33)..(33)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 30
 <400> 20
 ngngngngngn gnngngngng nngngngngn ng
 33
 35
 <210> 21
 <211> 36
 <212> ARN
 <213> Artificial
 40
 <220>
 <223> Oligonucleótido
 45
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 50
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 55
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (4)..(4)

<223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
<221> misc_feature
5 <222> (6)..(6)
<223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
<221> misc_feature
10 <222> (7)..(7)
<223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
<221> misc_feature
15 <222> (9)..(9)
<223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
<221> misc_feature
20 <222> (10)..(10)
<223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
<221> misc_feature
25 <222> (12)..(12)
<223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
<221> misc_feature
30 <222> (13)..(13)
<223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
<221> misc_feature
35 <222> (15)..(15)
<223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
<221> misc_feature
40 <222> (16)..(16)
<223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
<221> misc_feature
45 <222> (18)..(18)
<223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
<221> misc_feature
50 <222> (19)..(19)
<223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
<221> misc_feature
55 <222> (21)..(21)
<223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (22)..(22)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 5
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (24)..(24)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 10
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (25)..(25)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 15
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (27)..(27)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 20
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (28)..(28)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 25
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (30)..(30)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 30
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (31)..(31)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 35
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (33)..(33)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 40
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (34)..(34)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 45
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (36)..(36)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 50
 <400> 21
 ngngngngngn gngngngngng nngngngngn ngngngn
 36
 55
 <210> 22

<211> 12
 <212> ARN
 <213> Artificial

5 <220>
 <223> Oligonucleótido

<220>
 10 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
 15 <221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
 20 <221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
 25 <221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
 30 <221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

35 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (8)..(8)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

40 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (10)..(10)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

45 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (11)..(11)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

50 <400> 22
 nngnngnngn ng
 12

55 <210> 23
 <211> 15
 <212> ARN

<213> Artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido
 5
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 10 <223> n es C o 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 15 <223> n es C o 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 20 <223> n es C o 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 25 <223> n es C o 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 30 <223> n es C o 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (8)..(8)
 35 <223> n es C o 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 40 <222> (10)..(10)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 45 <222> (11)..(11)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 50 <222> (13)..(13)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 55 <222> (14)..(14)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

<400> 23
nngnngnngn ngngng
15

5

<210> 24
<211> 18
<212> ARN
<213> Artificial

10

<220>
<223> Oligonucleótido

15

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> n es C o 5-metilcitosina

20

<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> n es C o 5-metilcitosina

25

<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> n es C o 5-metilcitosina

30

<220>
<221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> n es C o 5-metilcitosina

35

<220>
<221> misc_feature
<222> (7)..(7)
<223> n es C o 5-metilcitosina

40

<220>
<221> misc_feature
<222> (8)..(8)
<223> n es C o 5-metilcitosina

45

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> n es C o 5-metilcitosina

50

<220>
<221> misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> n es C o 5-metilcitosina

55

<220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(13)

<223> n es C o 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 5 <222> (14)..(14)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 10 <222> (16)..(16)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 15 <222> (17)..(17)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 <400> 24
 nngnngnngn ngngngng
 20 18
 <210> 25
 <211> 21
 25 <212> ARN
 <213> Artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido
 30
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 35 <223> n es C o 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 40 <223> n es C o 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 45 <223> n es C o 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 50 <223> n es C o 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 55 <223> n es C o 5-metilcitosina
 <220>

<221> misc_feature
 <222> (8)..(8)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

5 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (10)..(10)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

10 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (11)..(11)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

15 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (13)..(13)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

20 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (14)..(14)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

25 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (16)..(16)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

30 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (17)..(17)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

35 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (19)..(19)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

40 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (20)..(20)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

45 <400> 25
 nngnngnngn ngnngnngn g
 21

50 <210> 26
 <211> 24
 <212> ARN
 <213> Artificial

55 <220>
 <223> Oligonucleótido

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
5 <223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(2)
10 <223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(4)
15 <223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (5)..(5)
20 <223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (7)..(7)
25 <223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (8)..(8)
30 <223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
35 <223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (11)..(11)
40 <223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(13)
45 <223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (14)..(14)
50 <223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (16)..(16)
55 <223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (17)..(17)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 5
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (19)..(19)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 10
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (20)..(20)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 15
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (22)..(22)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 20
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (23)..(23)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 25
 <400> 26
 nngnngnngn ngngnngnngn gnng
 24
 30
 <210> 27
 <211> 27
 <212> ARN
 <213> Artificial
 35
 <220>
 <223> Oligonucleótido
 40
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 45
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 50
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 55
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (5)..(5)

<223> n es C o 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 5 <222> (7)..(7)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 10 <222> (8)..(8)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 15 <222> (10)..(10)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 20 <222> (11)..(11)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 25 <222> (13)..(13)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 30 <222> (14)..(14)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 35 <222> (16)..(16)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 40 <222> (17)..(17)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 45 <222> (19)..(19)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 50 <222> (20)..(20)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 55 <222> (22)..(22)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (23)..(23)
 5 <223> n es C o 5-metilcitosina

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (25)..(25)
 10 <223> n es C o 5-metilcitosina

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (26)..(26)
 15 <223> n es C o 5-metilcitosina

 <400> 27
 nngnngnngn ngngngngnn gnngng
 20 27

 <210> 28
 <211> 30
 <212> ARN
 25 <213> Artificial

 <220>
 <223> Oligonucleótido

 30
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 35
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 40
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 45
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 50
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 55
 <220>
 <221> misc_feature

<222> (8)..(8)
<223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
5 <221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
10 <221> misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
15 <221> misc_feature
<222> (13)..(13)
<223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
20 <221> misc_feature
<222> (14)..(14)
<223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
25 <221> misc_feature
<222> (16)..(16)
<223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
30 <221> misc_feature
<222> (17)..(17)
<223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
35 <221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
40 <221> misc_feature
<222> (20)..(20)
<223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
45 <221> misc_feature
<222> (22)..(22)
<223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
50 <221> misc_feature
<222> (23)..(23)
<223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
55 <221> misc_feature
<222> (25)..(25)
<223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (26)..(26)
 5 <223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (28)..(28)
 10 <223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (29)..(29)
 15 <223> n es C o 5-metilcitosina

<400> 28
 nngnngnngn ngngnngnngn gnngnngnng
 30
 20

<210> 29
 <211> 33
 <212> ARN
 25 <213> Artificial

<220>
 <223> Oligonucleótido

30
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

35
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

40
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

45
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

50
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

55
 <220>
 <221> misc_feature

<222> (8)..(8)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

 <220>
 5 <221> misc_feature
 <222> (10)..(10)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

 <220>
 10 <221> misc_feature
 <222> (11)..(11)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

 <220>
 15 <221> misc_feature
 <222> (13)..(13)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

 <220>
 20 <221> misc_feature
 <222> (14)..(14)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

 <220>
 25 <221> misc_feature
 <222> (16)..(16)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

 <220>
 30 <221> misc_feature
 <222> (17)..(17)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

 <220>
 35 <221> misc_feature
 <222> (19)..(19)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

 <220>
 40 <221> misc_feature
 <222> (20)..(20)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

 <220>
 45 <221> misc_feature
 <222> (22)..(22)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

 <220>
 50 <221> misc_feature
 <222> (23)..(23)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

 <220>
 55 <221> misc_feature
 <222> (25)..(25)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (26)..(26)
 5 <223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (28)..(28)
 10 <223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (29)..(29)
 15 <223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (31)..(31)
 20 <223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (32)..(32)
 25 <223> n es C o 5-metilcitosina

<400> 29
 nngnngnngn ngngnngnngn gnngnngnng nng
 33
 30

<210> 30
 <211> 36
 <212> ARN
 35 <213> Artificial

<220>
 <223> Oligonucleótido

40

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

45

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

50

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

55

<220>
 <221> misc_feature

<222> (5)..(5)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

 <220>
 5 <221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

 <220>
 10 <221> misc_feature
 <222> (8)..(8)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

 <220>
 15 <221> misc_feature
 <222> (10)..(10)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

 <220>
 20 <221> misc_feature
 <222> (11)..(11)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

 <220>
 25 <221> misc_feature
 <222> (13)..(13)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

 <220>
 30 <221> misc_feature
 <222> (14)..(14)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

 <220>
 35 <221> misc_feature
 <222> (16)..(16)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

 <220>
 40 <221> misc_feature
 <222> (17)..(17)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

 <220>
 45 <221> misc_feature
 <222> (19)..(19)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

 <220>
 50 <221> misc_feature
 <222> (20)..(20)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

 <220>
 55 <221> misc_feature
 <222> (22)..(22)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (23)..(23)
 5 <223> n es C o 5-metilcitosina

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (25)..(25)
 10 <223> n es C o 5-metilcitosina

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (26)..(26)
 15 <223> n es C o 5-metilcitosina

 <220>
 <221> misc_feature
 20 <222> (28)..(28)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

 <220>
 <221> misc_feature
 25 <222> (29)..(29)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

 <220>
 <221> misc_feature
 30 <222> (31)..(31)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

 <220>
 <221> misc_feature
 35 <222> (32)..(32)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

 <220>
 <221> misc_feature
 40 <222> (34)..(34)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

 <220>
 <221> misc_feature
 45 <222> (35)..(35)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

 <400> 30
 nngnngnngn ngngnngnngn gnngnngng nngnng
 50 36

 <210> 31
 <211> 12
 55 <212> ARN
 <213> Artificial

<220>
 <223> Oligonucleótido

5 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> n es U o 5-metiluracilo

10 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> n es U o 5-metiluracilo

15 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

20 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> n es U o 5-metiluracilo

25 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> n es U o 5-metiluracilo

30 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

35 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 <223> n es U o 5-metiluracilo

40 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (8)..(8)
 <223> n es U o 5-metiluracilo

45 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (9)..(9)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

50 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (10)..(10)
 <223> n es U o 5-metiluracilo

55 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (11)..(11)

<223> n es U o 5-metiluracilo
 <220>
 <221> misc_feature
 5 <222> (12)..(12)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 <400> 31
 nnnnnnnnnn nn
 10 12
 <210> 32
 <211> 15
 15 <212> ARN
 <213> Artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido
 20
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 25 <223> n es U o 5-metiluracilo
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 30 <223> n es U o 5-metiluracilo
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 35 <223> n es C o 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 40 <223> n es U o 5-metiluracilo
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 45 <223> n es U o 5-metiluracilo
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 50 <223> n es C o 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 55 <223> n es U o 5-metiluracilo
 <220>

```

<221> misc_feature
<222> (8)..(8)
<223> n es U o 5-metiluracilo

5 <220>
<221> misc_feature
<222> (9)..(9)
<223> n es C o 5-metilcitosina

10 <220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> n es U o 5-metiluracilo

15 <220>
<221> misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> n es U o 5-metiluracilo

20 <220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(12)
<223> n es C o 5-metilcitosina

25 <220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(13)
<223> n es U o 5-metiluracilo

30 <220>
<221> misc_feature
<222> (14)..(14)
<223> n es U o 5-metiluracilo

35 <220>
<221> misc_feature
<222> (15)..(15)
<223> n es C o 5-metilcitosina

40 <400> 32
nnnnnnnnnn nnnnn
15

45 <210> 33
<211> 18
<212> ARN
<213> Artificial

50 <220>
<223> Oligonucleótido

<220>
55 <221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> n es U o 5-metiluracilo

```

<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(2)
5 <223> n es U o 5-metiluracilo

<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(3)
10 <223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(4)
15 <223> n es U o 5-metiluracilo

<220>
<221> misc_feature
<222> (5)..(5)
20 <223> n es U o 5-metiluracilo

<220>
<221> misc_feature
<222> (6)..(6)
25 <223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (7)..(7)
30 <223> n es U o 5-metiluracilo

<220>
<221> misc_feature
<222> (8)..(8)
35 <223> n es U o 5-metiluracilo

<220>
<221> misc_feature
<222> (9)..(9)
40 <223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
45 <223> n es U o 5-metiluracilo

<220>
<221> misc_feature
<222> (11)..(11)
50 <223> n es U o 5-metiluracilo

<220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(12)
55 <223> n es C o 5-metilcitosina

<220>

<221> misc_feature
 <222> (13)..(13)
 <223> n es U o 5-metiluracilo

5 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (14)..(14)
 <223> n es U o 5-metiluracilo

10 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (15)..(15)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

15 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (16)..(16)
 <223> n es U o 5-metiluracilo

20 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (17)..(17)
 <223> n es U o 5-metiluracilo

25 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (18)..(18)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

30 <400> 33
 nnnnnnnnnn nnnnnnnn
 18

35 <210> 34
 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Artificial

40 <220>
 <223> Oligonucleótido

<220>
 45 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> n es U o 5-metiluracilo

<220>
 50 <221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> n es U o 5-metiluracilo

<220>
 55 <221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(4)
5 <223> n es U o 5-metiluracilo

<220>
<221> misc_feature
<222> (5)..(5)
10 <223> n es U o 5-metiluracilo

<220>
<221> misc_feature
<222> (6)..(6)
15 <223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (7)..(7)
20 <223> n es U o 5-metiluracilo

<220>
<221> misc_feature
<222> (8)..(8)
25 <223> n es U o 5-metiluracilo

<220>
<221> misc_feature
<222> (9)..(9)
30 <223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
35 <223> n es U o 5-metiluracilo

<220>
<221> misc_feature
<222> (11)..(11)
40 <223> n es U o 5-metiluracilo

<220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(12)
45 <223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(13)
50 <223> n es U o 5-metiluracilo

<220>
<221> misc_feature
<222> (14)..(14)
55 <223> n es U o 5-metiluracilo

<220>

<221> misc_feature
 <222> (15)..(15)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

5 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (16)..(16)
 <223> n es U o 5-metiluracilo

10 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (17)..(17)
 <223> n es U o 5-metiluracilo

15 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (18)..(18)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

20 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (19)..(19)
 <223> n es U o 5-metiluracilo

25 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (20)..(20)
 <223> n es U o 5-metiluracilo

30 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (21)..(21)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

35 <400> 34
 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn n
 21

40 <210> 35
 <211> 24
 <212> ARN
 <213> Artificial

45 <220>
 <223> Oligonucleótido

50 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> n es U o 5-metiluracilo

55 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(2)

<223> n es U o 5-metiluracilo
<220>
<221> misc_feature
5 <222> (3)..(3)
<223> n es C o 5-metilcitosina
<220>
<221> misc_feature
10 <222> (4)..(4)
<223> n es U o 5-metiluracilo
<220>
<221> misc_feature
15 <222> (5)..(5)
<223> n es U o 5-metiluracilo
<220>
<221> misc_feature
20 <222> (6)..(6)
<223> n es C o 5-metilcitosina
<220>
<221> misc_feature
25 <222> (7)..(7)
<223> n es U o 5-metiluracilo
<220>
<221> misc_feature
30 <222> (8)..(8)
<223> n es U o 5-metiluracilo
<220>
<221> misc_feature
35 <222> (9)..(9)
<223> n es C o 5-metilcitosina
<220>
<221> misc_feature
40 <222> (10)..(10)
<223> n es U o 5-metiluracilo
<220>
<221> misc_feature
45 <222> (11)..(11)
<223> n es U o 5-metiluracilo
<220>
<221> misc_feature
50 <222> (12)..(12)
<223> n es C o 5-metilcitosina
<220>
<221> misc_feature
55 <222> (13)..(13)
<223> n es U o 5-metiluracilo

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (14)..(14)
 <223> n es U o 5-metiluracilo
 5
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (15)..(15)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 10
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (16)..(16)
 <223> n es U o 5-metiluracilo
 15
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (17)..(17)
 <223> n es U o 5-metiluracilo
 20
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (18)..(18)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 25
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (19)..(19)
 <223> n es U o 5-metiluracilo
 30
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (20)..(20)
 <223> n es U o 5-metiluracilo
 35
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (21)..(21)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 40
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (22)..(22)
 <223> n es U o 5-metiluracilo
 45
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (23)..(23)
 <223> n es U o 5-metiluracilo
 50
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (24)..(24)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 55
 <400> 35

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnn
24

- 5 <210> 36
<211> 27
<212> ARN
<213> Artificial

- 10 <220>
<223> Oligonucleótido

- <220>
- 15 <221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> n es U o 5-metiluracilo

- <220>
- 20 <221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> n es U o 5-metiluracilo

- <220>
- 25 <221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> n es C o 5-metilcitosina

- <220>
- 30 <221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> n es U o 5-metiluracilo

- <220>
- 35 <221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> n es U o 5-metiluracilo

- <220>
- 40 <221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> n es C o 5-metilcitosina

- <220>
- 45 <221> misc_feature
<222> (7)..(7)
<223> n es U o 5-metiluracilo

- <220>
- 50 <221> misc_feature
<222> (8)..(8)
<223> n es U o 5-metiluracilo

- <220>
- 55 <221> misc_feature
<222> (9)..(9)
<223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (10)..(10)
 5 <223> n es U o 5-metiluracilo

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (11)..(11)
 10 <223> n es U o 5-metiluracilo

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (12)..(12)
 15 <223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (13)..(13)
 20 <223> n es U o 5-metiluracilo

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (14)..(14)
 25 <223> n es U o 5-metiluracilo

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (15)..(15)
 30 <223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (16)..(16)
 35 <223> n es U o 5-metiluracilo

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (17)..(17)
 40 <223> n es U o 5-metiluracilo

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (18)..(18)
 45 <223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (19)..(19)
 50 <223> n es U o 5-metiluracilo

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (20)..(20)
 55 <223> n es U o 5-metiluracilo

<220>

<221> misc_feature
 <222> (21)..(21)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

5

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (22)..(22)
 <223> n es U o 5-metiluracilo

10

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (23)..(23)
 <223> n es U o 5-metiluracilo

15

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (24)..(24)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

20

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (25)..(25)
 <223> n es U o 5-metiluracilo

25

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (26)..(26)
 <223> n es U o 5-metiluracilo

30

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (27)..(27)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

35

<400> 36
 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnn
 27

40

<210> 37
 <211> 30
 <212> ARN
 <213> Artificial

45

<220>
 <223> Oligonucleótido

50

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> n es U o 5-metiluracilo

55

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(2)

<223> n es U o 5-metiluracilo
 <220>
 <221> misc_feature
 5 <222> (3)..(3)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 10 <222> (4)..(4)
 <223> n es U o 5-metiluracilo
 <220>
 <221> misc_feature
 15 <222> (5)..(5)
 <223> n es U o 5-metiluracilo
 <220>
 <221> misc_feature
 20 <222> (6)..(6)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 25 <222> (7)..(7)
 <223> n es U o 5-metiluracilo
 <220>
 <221> misc_feature
 30 <222> (8)..(8)
 <223> n es U o 5-metiluracilo
 <220>
 <221> misc_feature
 35 <222> (9)..(9)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 40 <222> (10)..(10)
 <223> n es U o 5-metiluracilo
 <220>
 <221> misc_feature
 45 <222> (11)..(11)
 <223> n es U o 5-metiluracilo
 <220>
 <221> misc_feature
 50 <222> (12)..(12)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 55 <222> (13)..(13)
 <223> n es U o 5-metiluracilo

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (14)..(14)
 <223> n es U o 5-metiluracilo
 5
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (15)..(15)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 10
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (16)..(16)
 <223> n es U o 5-metiluracilo
 15
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (17)..(17)
 <223> n es U o 5-metiluracilo
 20
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (18)..(18)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 25
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (19)..(19)
 <223> n es U o 5-metiluracilo
 30
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (20)..(20)
 <223> n es U o 5-metiluracilo
 35
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (21)..(21)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 40
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (22)..(22)
 <223> n es U o 5-metiluracilo
 45
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (23)..(23)
 <223> n es U o 5-metiluracilo
 50
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (24)..(24)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 55
 <220>
 <221> misc_feature

<222> (25)..(25)
 <223> n es U o 5-metiluracilo

 <220>
 5 <221> misc_feature
 <222> (26)..(26)
 <223> n es U o 5-metiluracilo

 <220>
 10 <221> misc_feature
 <222> (27)..(27)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

 <220>
 15 <221> misc_feature
 <222> (28)..(28)
 <223> n es U o 5-metiluracilo

 <220>
 20 <221> misc_feature
 <222> (29)..(29)
 <223> n es U o 5-metiluracilo

 <220>
 25 <221> misc_feature
 <222> (30)..(30)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

 <400> 37
 30 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn
 30

 <210> 38
 35 <211> 33
 <212> ARN
 <213> Artificial

 <220>
 40 <223> Oligonucleótido

 <220>
 <221> misc_feature
 45 <222> (1)..(1)
 <223> n es U o 5-metiluracilo

 <220>
 <221> misc_feature
 50 <222> (2)..(2)
 <223> n es U o 5-metiluracilo

 <220>
 <221> misc_feature
 55 <222> (3)..(3)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> n es U o 5-metiluracilo
 5
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> n es U o 5-metiluracilo
 10
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 15
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 <223> n es U o 5-metiluracilo
 20
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (8)..(8)
 <223> n es U o 5-metiluracilo
 25
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (9)..(9)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 30
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (10)..(10)
 <223> n es U o 5-metiluracilo
 35
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (11)..(11)
 <223> n es U o 5-metiluracilo
 40
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (12)..(12)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 45
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (13)..(13)
 <223> n es U o 5-metiluracilo
 50
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (14)..(14)
 <223> n es U o 5-metiluracilo
 55
 <220>
 <221> misc_feature

<222> (15)..(15)
<223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
5 <221> misc_feature
<222> (16)..(16)
<223> n es U o 5-metiluracilo

<220>
10 <221> misc_feature
<222> (17)..(17)
<223> n es U o 5-metiluracilo

<220>
15 <221> misc_feature
<222> (18)..(18)
<223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
20 <221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> n es U o 5-metiluracilo

<220>
25 <221> misc_feature
<222> (20)..(20)
<223> n es U o 5-metiluracilo

<220>
30 <221> misc_feature
<222> (21)..(21)
<223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
35 <221> misc_feature
<222> (22)..(22)
<223> n es U o 5-metiluracilo

<220>
40 <221> misc_feature
<222> (23)..(23)
<223> n es U o 5-metiluracilo

<220>
45 <221> misc_feature
<222> (24)..(24)
<223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
50 <221> misc_feature
<222> (25)..(25)
<223> n es U o 5-metiluracilo

<220>
55 <221> misc_feature
<222> (26)..(26)
<223> n es U o 5-metiluracilo

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (27)..(27)
 5 <223> n es C o 5-metilcitosina

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (28)..(28)
 10 <223> n es U o 5-metiluracilo

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (29)..(29)
 15 <223> n es U o 5-metiluracilo

 <220>
 <221> misc_feature
 20 <222> (30)..(30)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

 <220>
 <221> misc_feature
 25 <222> (31)..(31)
 <223> n es U o 5-metiluracilo

 <220>
 <221> misc_feature
 30 <222> (32)..(32)
 <223> n es U o 5-metiluracilo

 <220>
 <221> misc_feature
 35 <222> (33)..(33)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

 <400> 38
 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnn
 40 33

 <210> 39
 <211> 36
 45 <212> ARN
 <213> Artificial

 <220>
 <223> Oligonucleótido
 50

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 55 <223> n es U o 5-metiluracilo

 <220>

<221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> n es U o 5-metiluracilo

5 <220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> n es C o 5-metilcitosina

10 <220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> n es U o 5-metiluracilo

15 <220>
<221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> n es U o 5-metiluracilo

20 <220>
<221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> n es C o 5-metilcitosina

25 <220>
<221> misc_feature
<222> (7)..(7)
<223> n es U o 5-metiluracilo

30 <220>
<221> misc_feature
<222> (8)..(8)
<223> n es U o 5-metiluracilo

35 <220>
<221> misc_feature
<222> (9)..(9)
<223> n es C o 5-metilcitosina

40 <220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> n es U o 5-metiluracilo

45 <220>
<221> misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> n es U o 5-metiluracilo

50 <220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(12)
<223> n es C o 5-metilcitosina

55 <220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(13)

<223> n es U o 5-metiluracilo
 <220>
 <221> misc_feature
 5 <222> (14)..(14)
 <223> n es U o 5-metiluracilo
 <220>
 <221> misc_feature
 10 <222> (15)..(15)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 15 <222> (16)..(16)
 <223> n es U o 5-metiluracilo
 <220>
 <221> misc_feature
 20 <222> (17)..(17)
 <223> n es U o 5-metiluracilo
 <220>
 <221> misc_feature
 25 <222> (18)..(18)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 30 <222> (19)..(19)
 <223> n es U o 5-metiluracilo
 <220>
 <221> misc_feature
 35 <222> (20)..(20)
 <223> n es U o 5-metiluracilo
 <220>
 <221> misc_feature
 40 <222> (21)..(21)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 45 <222> (22)..(22)
 <223> n es U o 5-metiluracilo
 <220>
 <221> misc_feature
 50 <222> (23)..(23)
 <223> n es U o 5-metiluracilo
 <220>
 <221> misc_feature
 55 <222> (24)..(24)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (25)..(25)
5 <223> n es U o 5-metiluracilo

<220>
<221> misc_feature
<222> (26)..(26)
10 <223> n es U o 5-metiluracilo

<220>
<221> misc_feature
<222> (27)..(27)
15 <223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (28)..(28)
20 <223> n es U o 5-metiluracilo

<220>
<221> misc_feature
<222> (29)..(29)
25 <223> n es U o 5-metiluracilo

<220>
<221> misc_feature
<222> (30)..(30)
30 <223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (31)..(31)
35 <223> n es U o 5-metiluracilo

<220>
<221> misc_feature
<222> (32)..(32)
40 <223> n es U o 5-metiluracilo

<220>
<221> misc_feature
<222> (33)..(33)
45 <223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (34)..(34)
50 <223> n es U o 5-metiluracilo

<220>
<221> misc_feature
<222> (35)..(35)
55 <223> n es U o 5-metiluracilo

<220>

```

<221> misc_feature
<222> (36)..(36)
<223> n es C o 5-metilcitosina

5 <400> 39
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnn
36

10 <210> 40
<211> 12
<212> ARN
<213> Artificial

15 <220>
<223> Oligonucleótido

<220>
20 <221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
25 <221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
30 <221> misc_feature
<222> (9)..(9)
<223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
35 <221> misc_feature
<222> (12)..(12)
<223> n es C o 5-metilcitosina

<400> 40
40 ggnggnggng gn
12

<210> 41
45 <211> 15
<212> ARN
<213> Artificial

<220>
50 <223> Oligonucleótido

<220>
<221> misc_feature
55 <222> (3)..(3)
<223> n es C o 5-metilcitosina

```

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 5
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (9)..(9)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 10
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (12)..(12)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 15
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (15)..(15)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 20
 <400> 41
 ggnggnggng gnggn
 15
 25
 <210> 42
 <211> 18
 <212> ARN
 <213> Artificial
 30
 <220>
 <223> Oligonucleótido
 35
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 40
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 45
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (9)..(9)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 50
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (12)..(12)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 55
 <220>
 <221> misc_feature

<222> (15)..(15)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

5 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (18)..(18)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

10 <400> 42
 ggngggngng gngggngn
 18

15 <210> 43
 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Artificial

20 <220>
 <223> Oligonucleótido

<220>
 25 <221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
 30 <221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
 35 <221> misc_feature
 <222> (9)..(9)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
 40 <221> misc_feature
 <222> (12)..(12)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
 45 <221> misc_feature
 <222> (15)..(15)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
 50 <221> misc_feature
 <222> (18)..(18)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
 55 <221> misc_feature
 <222> (21)..(21)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

<400> 43
 ggngggngngg gnggngggngg n
 21
 5
 <210> 44
 <211> 24
 <212> ARN
 10 <213> Artificial

 <220>
 <223> Oligonucleótido
 15

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 20 <223> n es C o 5-metilcitosina

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 25 <223> n es C o 5-metilcitosina

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (9)..(9)
 30 <223> n es C o 5-metilcitosina

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (12)..(12)
 35 <223> n es C o 5-metilcitosina

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (15)..(15)
 40 <223> n es C o 5-metilcitosina

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (18)..(18)
 45 <223> n es C o 5-metilcitosina

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (21)..(21)
 50 <223> n es C o 5-metilcitosina

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (24)..(24)
 55 <223> n es C o 5-metilcitosina

 <400> 44

ggngggngng gngggngng nggn
24

- 5 <210> 45
<211> 27
<212> ARN
<213> Artificial

- 10 <220>
<223> Oligonucleótido

- <220>
- 15 <221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> n es C o 5-metilcitosina

- <220>
- 20 <221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> n es C o 5-metilcitosina

- <220>
- 25 <221> misc_feature
<222> (9)..(9)
<223> n es C o 5-metilcitosina

- <220>
- 30 <221> misc_feature
<222> (12)..(12)
<223> n es C o 5-metilcitosina

- <220>
- 35 <221> misc_feature
<222> (15)..(15)
<223> n es C o 5-metilcitosina

- <220>
- 40 <221> misc_feature
<222> (18)..(18)
<223> n es C o 5-metilcitosina

- <220>
- 45 <221> misc_feature
<222> (21)..(21)
<223> n es C o 5-metilcitosina

- <220>
- 50 <221> misc_feature
<222> (24)..(24)
<223> n es C o 5-metilcitosina

- <220>
- 55 <221> misc_feature
<222> (27)..(27)
<223> n es C o 5-metilcitosina

<400> 45
 ggngngngng gngngngng ngngngn
 27
 5

 <210> 46
 <211> 30
 <212> ARN
 10 <213> Artificial

 <220>
 <223> Oligonucleótido

 15
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 20
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 25
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (9)..(9)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 30
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (12)..(12)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 35
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (15)..(15)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 40
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (18)..(18)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 45
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (21)..(21)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 50
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (24)..(24)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 55
 <220>
 <221> misc_feature

<222> (27)..(27)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

 <220>
 5 <221> misc_feature
 <222> (30)..(30)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

 <400> 46
 10 ggngggngng gngggngngg nggngggngn
 30

 <210> 47
 15 <211> 33
 <212> ARN
 <213> Artificial

 <220>
 20 <223> Oligonucleótido

 <220>
 <221> misc_feature
 25 <222> (3)..(3)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

 <220>
 <221> misc_feature
 30 <222> (6)..(6)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

 <220>
 <221> misc_feature
 35 <222> (9)..(9)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

 <220>
 <221> misc_feature
 40 <222> (12)..(12)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

 <220>
 <221> misc_feature
 45 <222> (15)..(15)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

 <220>
 <221> misc_feature
 50 <222> (18)..(18)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

 <220>
 <221> misc_feature
 55 <222> (21)..(21)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (24)..(24)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 5
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (27)..(27)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 10
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (30)..(30)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 15
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (33)..(33)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 20
 <400> 47
 ggnggnggng gnggnggngg nggnggnggn ggn
 33
 25
 <210> 48
 <211> 36
 <212> ARN
 <213> Artificial
 30
 <220>
 <223> Oligonucleótido
 35
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 40
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 45
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (9)..(9)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 50
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (12)..(12)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 55
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (15)..(15)

<223> n es C o 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 5 <222> (18)..(18)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 10 <222> (21)..(21)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 15 <222> (24)..(24)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 20 <222> (27)..(27)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 25 <222> (30)..(30)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 30 <222> (33)..(33)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 35 <222> (36)..(36)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 <400> 48
 40 ggngngngngng gngngngngng ngngngngngn ggngngn
 36
 <210> 49
 <211> 12
 45 <212> ARN
 <213> Artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido
 50
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 55 <223> n es C o 5-metilcitosina
 <220>

<221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

5 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

10 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (10)..(10)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

15 <400> 49
 nggnggnggn gg
 12

20 <210> 50
 <211> 15
 <212> ARN
 <213> Artificial

25 <220>
 <223> Oligonucleótido

30 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

35 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

40 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

45 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (10)..(10)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

50 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (13)..(13)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

55 <400> 50
 nggnggnggn ggngg
 15

<210> 51
 <211> 18
 5 <212> ARN
 <213> Artificial

 <220>
 <223> Oligonucleótido
 10

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 15 <223> n es C o 5-metilcitosina

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 20 <223> n es C o 5-metilcitosina

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 25 <223> n es C o 5-metilcitosina

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (10)..(10)
 30 <223> n es C o 5-metilcitosina

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (13)..(13)
 35 <223> n es C o 5-metilcitosina

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (16)..(16)
 40 <223> n es C o 5-metilcitosina

 <400> 51
 nggnggnggn ggnggngg
 18
 45

 <210> 52
 <211> 21
 <212> ARN
 50 <213> Artificial

 <220>
 <223> Oligonucleótido

 55

 <220>
 <221> misc_feature

<222> (1)..(1)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

 <220>
 5 <221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

 <220>
 10 <221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

 <220>
 15 <221> misc_feature
 <222> (10)..(10)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

 <220>
 20 <221> misc_feature
 <222> (13)..(13)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

 <220>
 25 <221> misc_feature
 <222> (16)..(16)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

 <220>
 30 <221> misc_feature
 <222> (19)..(19)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

 <400> 52
 35 nggnggnggn ggnggngng g
 21

 <210> 53
 40 <211> 24
 <212> ARN
 <213> Artificial

 <220>
 45 <223> Oligonucleótido

 <220>
 <221> misc_feature
 50 <222> (1)..(1)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

 <220>
 <221> misc_feature
 55 <222> (4)..(4)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 5
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (10)..(10)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 10
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (13)..(13)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 15
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (16)..(16)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 20
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (19)..(19)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 25
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (22)..(22)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 30
 <400> 53
 nggnggnggn ggnggnggng gngg
 24
 35
 <210> 54
 <211> 27
 <212> ARN
 <213> Artificial
 40
 <220>
 <223> Oligonucleótido
 45
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 50
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 55
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (7)..(7)

<223> n es C o 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 5 <222> (10)..(10)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 10 <222> (13)..(13)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 15 <222> (16)..(16)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 20 <222> (19)..(19)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 25 <222> (22)..(22)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 30 <222> (25)..(25)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 <400> 54
 nggnggnggn ggnggnggng gnggngg
 35 27
 <210> 55
 <211> 30
 40 <212> ARN
 <213> Artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido
 45
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 50 <223> n es C o 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 55 <223> n es C o 5-metilcitosina
 <220>

```

<221> misc_feature
<222> (7)..(7)
<223> n es C o 5-metilcitosina

5 <220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> n es C o 5-metilcitosina

10 <220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(13)
<223> n es C o 5-metilcitosina

15 <220>
<221> misc_feature
<222> (16)..(16)
<223> n es C o 5-metilcitosina

20 <220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> n es C o 5-metilcitosina

25 <220>
<221> misc_feature
<222> (22)..(22)
<223> n es C o 5-metilcitosina

30 <220>
<221> misc_feature
<222> (25)..(25)
<223> n es C o 5-metilcitosina

35 <220>
<221> misc_feature
<222> (28)..(28)
<223> n es C o 5-metilcitosina

40 <400> 55
ngngngngngn ggngngngng gngngngngg
30

45 <210> 56
<211> 33
<212> ARN
<213> Artificial

50 <220>
<223> Oligonucleótido

<220>
55 <221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> n es C o 5-metilcitosina

```

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 5 <223> n es C o 5-metilcitosina

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 10 <223> n es C o 5-metilcitosina

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (10)..(10)
 15 <223> n es C o 5-metilcitosina

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (13)..(13)
 20 <223> n es C o 5-metilcitosina

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (16)..(16)
 25 <223> n es C o 5-metilcitosina

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (19)..(19)
 30 <223> n es C o 5-metilcitosina

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (22)..(22)
 35 <223> n es C o 5-metilcitosina

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (25)..(25)
 40 <223> n es C o 5-metilcitosina

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (28)..(28)
 45 <223> n es C o 5-metilcitosina

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (31)..(31)
 50 <223> n es C o 5-metilcitosina

 <400> 56
 ngngngngngn ggngngngng gngngngngg ngg
 33
 55

 <210> 57

<211> 36
 <212> ARN
 <213> Artificial

5 <220>
 <223> Oligonucleótido

<220>
 10 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
 15 <221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
 20 <221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
 25 <221> misc_feature
 <222> (10)..(10)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
 30 <221> misc_feature
 <222> (13)..(13)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
 35 <221> misc_feature
 <222> (16)..(16)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
 40 <221> misc_feature
 <222> (19)..(19)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
 45 <221> misc_feature
 <222> (22)..(22)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
 50 <221> misc_feature
 <222> (25)..(25)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
 55 <221> misc_feature
 <222> (28)..(28)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (31)..(31)
 5 <223> n es C o 5-metilcitosina

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (34)..(34)
 10 <223> n es C o 5-metilcitosina

 <400> 57
 nggngngngn ggngngngng gngngngngg nggngg
 36
 15

 <210> 58
 <211> 15
 <212> ARN
 20 <213> Artificial

 <220>
 <223> Oligonucleótido
 25

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> n es A o 2,6-diaminopurina
 30

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> n es A o 2,6-diaminopurina
 35

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> n es A o 2,6-diaminopurina
 40

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> n es U o 5-metiluracilo
 45

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 <223> n es A o 2,6-diaminopurina
 50

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (8)..(8)
 <223> n es A o 2,6-diaminopurina
 55

 <220>
 <221> misc_feature

<222> (9)..(9)
 <223> n es A o 2,6-diaminopurina

 <220>
 5 <221> misc_feature
 <222> (10)..(10)
 <223> n es U o 5-metiluracilo

 <220>
 10 <221> misc_feature
 <222> (11)..(11)
 <223> n es A o 2,6-diaminopurina

 <220>
 15 <221> misc_feature
 <222> (13)..(13)
 <223> n es A o 2,6-diaminopurina

 <220>
 20 <221> misc_feature
 <222> (14)..(14)
 <223> n es A o 2,6-diaminopurina

 <220>
 25 <221> misc_feature
 <222> (15)..(15)
 <223> n es U o 5-metiluracilo

 <400> 58
 30 ngnnnnngnnn ngnnn
 15

 <210> 59
 35 <211> 20
 <212> ARN
 <213> Artificial

 <220>
 40 <223> Oligonucleótido

 <220>
 <221> misc_feature
 45 <222> (1)..(1)
 <223> n es A o 2,6-diaminopurina

 <220>
 <221> misc_feature
 50 <222> (3)..(3)
 <223> n es A o 2,6-diaminopurina

 <220>
 <221> misc_feature
 55 <222> (4)..(4)
 <223> n es A o 2,6-diaminopurina

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> n es U o 5-metiluracilo
 5
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 <223> n es A o 2,6-diaminopurina
 10
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (8)..(8)
 <223> n es A o 2,6-diaminopurina
 15
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (9)..(9)
 <223> n es A o 2,6-diaminopurina
 20
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (10)..(10)
 <223> n es U o 5-metiluracilo
 25
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (11)..(11)
 <223> n es A o 2,6-diaminopurina
 30
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (13)..(13)
 <223> n es A o 2,6-diaminopurina
 35
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (14)..(14)
 <223> n es A o 2,6-diaminopurina
 40
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (15)..(15)
 <223> n es U o 5-metiluracilo
 45
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (16)..(16)
 <223> n es A o 2,6-diaminopurina
 50
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (18)..(18)
 <223> n es A o 2,6-diaminopurina
 55
 <220>
 <221> misc_feature

<222> (19)..(19)
 <223> n es A o 2,6-diaminopurina

 <220>
 5 <221> misc_feature
 <222> (20)..(20)
 <223> n es U o 5-metiluracilo

 <400> 59
 10 ngnnnngnnn ngnnnngnnn
 20

 <210> 60
 15 <211> 25
 <212> ARN
 <213> Artificial

 <220>
 20 <223> Oligonucleótido

 <220>
 <221> misc_feature
 25 <222> (1)..(1)
 <223> n es A o 2,6-diaminopurina

 <220>
 <221> misc_feature
 30 <222> (3)..(3)
 <223> n es A o 2,6-diaminopurina

 <220>
 <221> misc_feature
 35 <222> (4)..(4)
 <223> n es A o 2,6-diaminopurina

 <220>
 <221> misc_feature
 40 <222> (5)..(5)
 <223> n es U o 5-metiluracilo

 <220>
 <221> misc_feature
 45 <222> (6)..(6)
 <223> n es A o 2,6-diaminopurina

 <220>
 <221> misc_feature
 50 <222> (8)..(8)
 <223> n es A o 2,6-diaminopurina

 <220>
 <221> misc_feature
 55 <222> (9)..(9)
 <223> n es A o 2,6-diaminopurina

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> n es U o 5-metiluracilo
5

<220>
<221> misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> n es A o 2,6-diaminopurina
10

<220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(13)
<223> n es A o 2,6-diaminopurina
15

<220>
<221> misc_feature
<222> (14)..(14)
<223> n es A o 2,6-diaminopurina
20

<220>
<221> misc_feature
<222> (15)..(15)
<223> n es U o 5-metiluracilo
25

<220>
<221> misc_feature
<222> (16)..(16)
<223> n es A o 2,6-diaminopurina
30

<220>
<221> misc_feature
<222> (18)..(18)
<223> n es A o 2,6-diaminopurina
35

<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> n es A o 2,6-diaminopurina
40

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(20)
<223> n es U o 5-metiluracilo
45

<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(21)
<223> n es A o 2,6-diaminopurina
50

<220>
<221> misc_feature
<222> (23)..(23)
<223> n es A o 2,6-diaminopurina
55

<220>
<221> misc_feature

<222> (24)..(24)
 <223> n es A o 2,6-diaminopurina

 <220>
 5 <221> misc_feature
 <222> (25)..(25)
 <223> n es U o 5-metiluracilo

 <400> 60
 10 ngnnnngnnn ngnnnngnnn ngnnn
 25

 15 <210> 61
 <211> 30
 <212> ARN
 <213> Artificial

 20 <220>
 <223> Oligonucleótido

 <220>
 25 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> n es A o 2,6-diaminopurina

 <220>
 30 <221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> n es A o 2,6-diaminopurina

 <220>
 35 <221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> n es A o 2,6-diaminopurina

 <220>
 40 <221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> n es U o 5-metiluracilo

 <220>
 45 <221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 <223> n es A o 2,6-diaminopurina

 <220>
 50 <221> misc_feature
 <222> (8)..(8)
 <223> n es A o 2,6-diaminopurina

 <220>
 55 <221> misc_feature
 <222> (9)..(9)
 <223> n es A o 2,6-diaminopurina

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (10)..(10)
 5 <223> n es U o 5-metiluracilo

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (11)..(11)
 10 <223> n es A o 2,6-diaminopurina

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (13)..(13)
 15 <223> n es A o 2,6-diaminopurina

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (14)..(14)
 20 <223> n es A o 2,6-diaminopurina

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (15)..(15)
 25 <223> n es U o 5-metiluracilo

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (16)..(16)
 30 <223> n es A o 2,6-diaminopurina

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (18)..(18)
 35 <223> n es A o 2,6-diaminopurina

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (19)..(19)
 40 <223> n es A o 2,6-diaminopurina

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (20)..(20)
 45 <223> n es U o 5-metiluracilo

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (21)..(21)
 50 <223> n es A o 2,6-diaminopurina

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (23)..(23)
 55 <223> n es A o 2,6-diaminopurina

<220>

<221> misc_feature
 <222> (24)..(24)
 <223> n es A o 2,6-diaminopurina

5 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (25)..(25)
 <223> n es U o 5-metiluracilo

10 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (26)..(26)
 <223> n es A o 2,6-diaminopurina

15 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (28)..(28)
 <223> n es A o 2,6-diaminopurina

20 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (29)..(29)
 <223> n es A o 2,6-diaminopurina

25 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (30)..(30)
 <223> n es U o 5-metiluracilo

30 <400> 61
 ngnnnngnnn ngnnnngnnn ngnnnngnnn
 30

35 <210> 62
 <211> 35
 <212> ARN
 <213> Artificial

40 <220>
 <223> Oligonucleótido

45 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> n es A o 2,6-diaminopurina

50 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> n es A o 2,6-diaminopurina

55 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (4)..(4)

<223> n es A o 2,6-diaminopurina
 <220>
 <221> misc_feature
 5 <222> (5)..(5)
 <223> n es U o 5-metiluracilo
 <220>
 <221> misc_feature
 10 <222> (6)..(6)
 <223> n es A o 2,6-diaminopurina
 <220>
 <221> misc_feature
 15 <222> (8)..(8)
 <223> n es A o 2,6-diaminopurina
 <220>
 <221> misc_feature
 20 <222> (9)..(9)
 <223> n es A o 2,6-diaminopurina
 <220>
 <221> misc_feature
 25 <222> (10)..(10)
 <223> n es U o 5-metiluracilo
 <220>
 <221> misc_feature
 30 <222> (11)..(11)
 <223> n es A o 2,6-diaminopurina
 <220>
 <221> misc_feature
 35 <222> (13)..(13)
 <223> n es A o 2,6-diaminopurina
 <220>
 <221> misc_feature
 40 <222> (14)..(14)
 <223> n es A o 2,6-diaminopurina
 <220>
 <221> misc_feature
 45 <222> (15)..(15)
 <223> n es U o 5-metiluracilo
 <220>
 <221> misc_feature
 50 <222> (16)..(16)
 <223> n es A o 2,6-diaminopurina
 <220>
 <221> misc_feature
 55 <222> (18)..(18)
 <223> n es A o 2,6-diaminopurina

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (19)..(19)
 <223> n es A o 2,6-diaminopurina
 5
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (20)..(20)
 <223> n es U o 5-metiluracilo
 10
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (21)..(21)
 <223> n es A o 2,6-diaminopurina
 15
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (23)..(23)
 <223> n es A o 2,6-diaminopurina
 20
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (24)..(24)
 <223> n es A o 2,6-diaminopurina
 25
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (25)..(25)
 <223> n es U o 5-metiluracilo
 30
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (26)..(26)
 <223> n es A o 2,6-diaminopurina
 35
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (28)..(28)
 <223> n es A o 2,6-diaminopurina
 40
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (29)..(29)
 <223> n es A o 2,6-diaminopurina
 45
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (30)..(30)
 <223> n es U o 5-metiluracilo
 50
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (31)..(31)
 <223> n es A o 2,6-diaminopurina
 55
 <220>
 <221> misc_feature

<222> (33)..(33)
 <223> n es A o 2,6-diaminopurina

 <220>
 5 <221> misc_feature
 <222> (34)..(34)
 <223> n es A o 2,6-diaminopurina

 <220>
 10 <221> misc_feature
 <222> (35)..(35)
 <223> n es U o 5-metiluracilo

 <400> 62
 15 ngnnnnngnnn ngnnnnngnnn ngnnnnngnnn ngnnn
 35

 <210> 63
 20 <211> 12
 <212> ARN
 <213> Artificial

 <220>
 25 <223> Oligonucleótido

 <220>
 <221> misc_feature
 30 <222> (1)..(1)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

 <220>
 <221> misc_feature
 35 <222> (2)..(2)
 <223> n es A o 2,6-diaminopurina

 <220>
 <221> misc_feature
 40 <222> (5)..(5)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

 <220>
 <221> misc_feature
 45 <222> (6)..(6)
 <223> n es A o 2,6-diaminopurina

 <220>
 <221> misc_feature
 50 <222> (9)..(9)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

 <220>
 <221> misc_feature
 55 <222> (10)..(10)
 <223> n es A o 2,6-diaminopurina

<400> 63
nnggnnggnn gg
12

5

<210> 64
<211> 16
<212> ARN
<213> Artificial

10

<220>
<223> Oligonucleótido

15

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> n es C o 5-metilcitosina

20

<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> n es A o 2,6-diaminopurina

25

<220>
<221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> n es C o 5-metilcitosina

30

<220>
<221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> n es A o 2,6-diaminopurina

35

<220>
<221> misc_feature
<222> (9)..(9)
<223> n es C o 5-metilcitosina

40

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> n es A o 2,6-diaminopurina

45

<220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(13)
<223> n es C o 5-metilcitosina

50

<220>
<221> misc_feature
<222> (14)..(14)
<223> n es A o 2,6-diaminopurina

55

<400> 64
nnggnnggnn ggnngg
16

<210> 65
 <211> 20
 5 <212> ARN
 <213> Artificial

 <220>
 <223> Oligonucleótido
 10

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 15 <223> n es C o 5-metilcitosina

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 20 <223> n es A o 2,6-diaminopurina

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 25 <223> n es C o 5-metilcitosina

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 30 <223> n es A o 2,6-diaminopurina

 <220>
 <221> misc_feature
 35 <222> (9)..(9)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

 <220>
 <221> misc_feature
 40 <222> (10)..(10)
 <223> n es A o 2,6-diaminopurina

 <220>
 <221> misc_feature
 45 <222> (13)..(13)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

 <220>
 <221> misc_feature
 50 <222> (14)..(14)
 <223> n es A o 2,6-diaminopurina

 <220>
 <221> misc_feature
 55 <222> (17)..(17)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (18)..(18)
 <223> n es A o 2,6-diaminopurina
 5
 <400> 65
 nnggnnggnn ggnnggnngg
 20
 10
 <210> 66
 <211> 24
 <212> ARN
 <213> Artificial
 15
 <220>
 <223> Oligonucleótido
 20
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 25
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> n es A o 2,6-diaminopurina
 30
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 35
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 <223> n es A o 2,6-diaminopurina
 40
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (9)..(9)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 45
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (10)..(10)
 <223> n es A o 2,6-diaminopurina
 50
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (13)..(13)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 55
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (14)..(14)

<223> n es A o 2,6-diaminopurina
 <220>
 <221> misc_feature
 5 <222> (17)..(17)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 10 <222> (18)..(18)
 <223> n es A o 2,6-diaminopurina
 <220>
 <221> misc_feature
 15 <222> (21)..(21)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 20 <222> (22)..(22)
 <223> n es A o 2,6-diaminopurina
 <400> 66
 25 nnggnnggnn ggnnggnngg nngg
 24
 <210> 67
 <211> 28
 30 <212> ARN
 <213> Artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido
 35
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 40 <223> n es C o 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 45 <223> n es A o 2,6-diaminopurina
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 50 <223> n es C o 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 55 <223> n es A o 2,6-diaminopurina
 <220>

<221> misc_feature
 <222> (9)..(9)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

5 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (10)..(10)
 <223> n es A o 2,6-diaminopurina

10 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (13)..(13)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

15 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (14)..(14)
 <223> n es A o 2,6-diaminopurina

20 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (17)..(17)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

25 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (18)..(18)
 <223> n es A o 2,6-diaminopurina

30 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (21)..(21)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

35 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (22)..(22)
 <223> n es A o 2,6-diaminopurina

40 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (25)..(25)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

45 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (26)..(26)
 <223> n es A o 2,6-diaminopurina

50 <400> 67
 nnggnnggnn ggnnggnngg nnggnngg
 28

55 <210> 68
 <211> 32
 <212> ARN

<213> Artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido
 5
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 10 <223> n es C o 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 15 <223> n es A o 2,6-diaminopurina
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 20 <223> n es C o 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 25 <223> n es A o 2,6-diaminopurina
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (9)..(9)
 30 <223> n es C o 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (10)..(10)
 35 <223> n es A o 2,6-diaminopurina
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (13)..(13)
 40 <223> n es C o 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (14)..(14)
 45 <223> n es A o 2,6-diaminopurina
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (17)..(17)
 50 <223> n es C o 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (18)..(18)
 55 <223> n es A o 2,6-diaminopurina
 <220>

<221> misc_feature
 <222> (21)..(21)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

5 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (22)..(22)
 <223> n es A o 2,6-diaminopurina

10 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (25)..(25)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

15 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (26)..(26)
 <223> n es A o 2,6-diaminopurina

20 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (29)..(29)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

25 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (30)..(30)
 <223> n es A o 2,6-diaminopurina

30 <400> 68
 nnggnnggnn ggnnggnngg nnggnnggnn gg
 32

35 <210> 69
 <211> 36
 <212> ARN
 <213> Artificial

40 <220>
 <223> Oligonucleótido

<220>
 45 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
 50 <221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> n es A o 2,6-diaminopurina

<220>
 55 <221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (6)..(6)
5 <223> n es A o 2,6-diaminopurina

<220>
<221> misc_feature
<222> (9)..(9)
10 <223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
15 <223> n es A o 2,6-diaminopurina

<220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(13)
20 <223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (14)..(14)
25 <223> n es A o 2,6-diaminopurina

<220>
<221> misc_feature
<222> (17)..(17)
30 <223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (18)..(18)
35 <223> n es A o 2,6-diaminopurina

<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(21)
40 <223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (22)..(22)
45 <223> n es A o 2,6-diaminopurina

<220>
<221> misc_feature
<222> (25)..(25)
50 <223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (26)..(26)
55 <223> n es A o 2,6-diaminopurina

<220>

ES 2 639 066 T3

<221> misc_feature
 <222> (29)..(29)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

5 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (30)..(30)
 <223> n es A o 2,6-diaminopurina

10 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (33)..(33)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

15 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (34)..(34)
 <223> n es A o 2,6-diaminopurina

20 <400> 69
 nnggnngggnn ggngngngngg nnggnngggnn ggngngg
 36

25 <210> 70
 <211> 23
 <212> ADN
 <213> Artificial

30 <220>
 <223> Cebador

<400> 70
 atggcgaccc tggaaaagct gat

35 23

<210> 71
 <211> 17

40 <212> ADN
 <213> Artificial

<220>
 <223> Cebador

45 <400> 71
 tgaggcagca gcggctg
 17

50 <210> 72
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Artificial

55 <220>
 <223> Cebador

ES 2 639 066 T3

<400> 72
ggacttcgag caagagatgg
20
5

<210> 73
<211> 20
<212> ADN
10 <213> Artificial

<220>
<223> Cebador

15 <400> 73
agcactgtgt tggcgtacag
20

20 <210> 74
<211> 18
<212> ADN
<213> Artificial

25 <220>
<223> Cebador

<400> 74
cgccgcctcc tcagcttc
30 18

<210> 75
<211> 24
35 <212> ADN
<213> Artificial

<220>
<223> Cebador

40 <400> 75
gagagttcct tctttggtcg gtgc
24

45 <210> 76
<211> 23
<212> ADN
<213> Artificial

50 <220>
<223> Cebador

<400> 76
55 tgggaaacag ataaaactcc aga
23

ES 2 639 066 T3

<210> 77
<211> 26
<212> ADN
5 <213> Artificial

<220>
<223> Cebador

10 <400> 77
aatatgacct tgtgatagaa cgaaag
26

15
<210> 78
<211> 20
<212> ADN
<213> Artificial

20
<220>
<223> Cebador

<400> 78
25 aaatgagctg gtgcagaagg
20

30
<210> 79
<211> 19
<212> ADN
<213> Artificial

<220>
35 <223> Cebador

<400> 79
ggctgccatg tcatcgtat
19

40

<210> 80
<211> 13481
<212> ADN
45 <213> Homo sapiens

<400> 80
gctgccggga cgggtccaag atggacggcc gctcagggtc tgcttttacc tgcggcccag
60

50
agccccattc attgccccgg tgctgagcgg cgccgcgagt cggcccgagg cctccgggga
120

ctgccgtgcc gggcgggaga ccgcatggc gaccctggaa aagctgatga aggccttcga
55 180

ES 2 639 066 T3

gtccctcaag tccttccagc agcagcagca gcagcagcag cagcagcagc agcagcagca
240

5 gcagcagcag cagcagcagc aacagccgcc accgccgccg ccgccgccgc cgccctctca
300

gcttctctcag ccgccgccgc aggcacagcc gctgctgcct cagccgcagc cgccccgcc
360

10 gccgcccccg ccgccaccgc gcccggtgt ggctgaggag ccgctgcacc gaccaaagaa
420

agaactttca gctaccaaga aagaccgtgt gaatcattgt ctgacaatat gtgaaaacat
480

15 agtggcacag tctgtcagaa attctccaga atttcagaaa cttctgggca tcgctatgga
540

actttttctg ctgtgcagtg atgacgcaga gtcagatgtc aggatggtgg ctgacgaatg
600

20 cctcaacaaa gttatcaaag ctttgatgga ttctaattctt ccaaggttac agctcgagct
660

25 ctataaggaa attaaaaaga atggtgcccc tcggagtttg cgtgctgccc tgtggaggtt
720

tgctgagctg gctcacctgg ttcggcctca gaaatgcagg cttacctgg tgaaccttct
780

30 gccgtgcctg actcgaacaa gcaagagacc cgaagaatca gtccaggaga cttggctgc
840

agctgttccc aaaattatgg cttcttttg caattttgca aatgacaatg aaattaaggt
900

35 tttgttaaag gccttcatag cgaacctgaa gtcaagctcc cccaccattc ggcggacagc
960

40 ggctggatca gcagtgagca tctgccagca ctcaagaagg acacaatatt tctatagtgt
1020

gctactaaat gtgctcttag gcttactcgt tcctgtcgag gatgaacact ccactctgct
1080

45 gattcttggc gtgctgctca ccctgaggta tttggtgccc ttgctgcagc agcaggtcaa
1140

ggacacaagc ctgaaaggca gcttcggagt gacaaggaaa gaaatggaag tctctccttc
1200

50 tgcagagcag cttgtccagg tttatgaact gacgttacat catacacagc accaagacca
1260

55 caatgttgtg accggagccc tggagctgtt gcagcagctc ttcagaacgc ctccaccgca
1320

ES 2 639 066 T3

gcttctgcaa accctgaccg cagtcggggg cattgggcag ctcaccgctg ctaaggagga
1380

5 gtctgggtggc cgaagccgta gtgggagtat tgtggaactt atagctggag ggggttcctc
1440

atgcagccct gtcctttcaa gaaaacaaaa aggcaaagtg ctcttaggag aagaagaagc
1500

10 cttggaggat gactctgaat cgagatcgga tgtcagcagc tctgccttaa cagcctcagt
1560

gaaggatgag atcagtggag agctggctgc ttcttcaggg gtttccactc cagggtcagc
1620

15 aggtcatgac atcatcacag aacagccacg gtcacagcac aactgcagg cggactcagt
1680

ggatctggcc agctgtgact tgacaagctc tgccactgat ggggatgagg aggatatctt
20 1740

gagccacagc tccagccagg tcagcgccgt cccatctgac cctgccatgg acctgaatga
1800

25 tgggaccag gcctcgtcgc ccatcagcga cagctcccag accaccaccg aagggcctga
1860

ttcagctggt accccttcag acagttctga aattgtgtta gacggtaccg acaaccagta
1920

30 tttgggcctg cagattggac agcccagga tgaagatgag gaagccacag gtattcttcc
1980

tgatgaagcc tcggaggcct tcaggaactc ttccatggcc cttcaacagg cacatttatt
35 2040

gaaaaacatg agtcactgca ggcagccttc tgacagcagt gttgataaat ttgtgttgag
2100

40 agatgaagct actgaaccgg gtgatcaaga aaacaagcct tgccgcatca aaggtagcat
2160

tggacagtcc actgatgatg actctgcacc tcttgtccat tgtgtccgcc ttttatctgc
2220

45 ttcgtttttg ctaacagggg gaaaaaatgt gctgggtccg gacagggatg tgagggtcag
2280

cgtgaaggcc ctggccctca gctgtgtggg agcagctgtg gccctccacc cggaatcttt
50 2340

cttcagcaaa ctctataaag ttcctcttga caccacggaa taccctgagg aacagtatgt
2400

55 ctcagacatc ttgaactaca tcgatcatgg agaccacag gttcgaggag ccaactgcat
2460

ES 2 639 066 T3

tctctgtggg accctcatct gctccatcct cagcaggtcc cgcttccacg tgggagattg
2520

5 gatgggcacc attagaacce tcacaggaaa tacatcttct ttggcggatt gcattccttt
2580

gctgcggaaa aactgaagg atgagtcttc tgttacttgc aagttagctt gtacagctgt
2640

10 gaggaactgt gtcattgagtc tctgcagcag cagctacagt gagttaggac tgcagctgat
2700

catcgaatgt ctgactctga ggaacagttc ctattggctg gtgaggacag agcttctgga
2760

15 aacccttgca gagattgact tcaggctggt gagctttttg gaggcaaaag cagaaaactt
2820

acacagaggg gctcatcatt atacagggct tttaaaactg caagaacgag tgctcaataa
2880

20 tgttgtcatc catttgcttg gagatgaaga cccaggggtg cgacatggtg ccgcagcatc
2940

25 actaattagg cttgtcccaa agctgtttta taaatgtgac caaggacaag ctgatccagt
3000

agtggccgtg gcaagagatc aaagcagtgt ttacctgaaa cttctcatgc atgagacgca
3060

30 gcctccatct catttctccg tcagcacaat aaccagaata tatagaggct ataacctact
3120

accaagcata acagacgtca ctatggaaaa taacctttca agagttattg cagcagtttc
3180

35 tcatgaacta atcacatcaa ccaccagagc actcacattt ggatgctgtg aagctttgtg
3240

40 tcttctttcc actgccttcc cagtttgcatt ttggagttaa ggttggcact gtggagtgcc
3300

tccactgagt gcctcagatg agtctaggaa gagctgtacc gttgggatgg ccacaatgat
3360

45 tctgaccctg ctctcgtcag cttggttccc attggatctc tcagcccatc aagatgcttt
3420

gattttggcc gaaacttgc ttgcagccag tgctcccaaa tctctgagaa gttcatgggc
3480

50 ctctgaagaa gaagccaacc cagcagccac caagcaagag gaggtctggc cagccctggg
3540

55 ggaccgggccc ctggtgccc aagggtgagca gctcttctct cacctgctga aggtgattaa
3600

ES 2 639 066 T3

catttgtagcc cacgtcctgg atgacgtggc tcctggaccc gcaataaagg cagccttgcc
3660

5 ttctctaaca aacccccctt ctctaagtcc catccgacga aaggggaagg agaaagaacc
3720

aggagaacaa gcatctgtac cgttgagtcc caagaaaggc agtgaggcca gtgcagcttc
3780

10 tagacaatct gatacctcag gtcctgttac aacaagtaaa tcctcatcac tggggagttt
3840

ctatcatctt cttcataacc tcaaactgca tgatgtcctg aaagctacac acgctaacta
3900

15 caaggtcacg ctggatcttc agaacagcac ggaaaagttt ggagggttcc tccgctcagc
3960

20 cttggatggt ctttctcaga tactagagct ggccacactg caggacattg ggaagtgtgt
4020

tgaagagatc ctaggatacc tgaaatcctg ctttagtcga gaaccaatga tggcaactgt
4080

25 ttgtgttcaa caattgttga agactctctt tggcacaac ttggcctccc agtttgatgg
4140

cttatcttcc aaccccagca agtcacaagg ccgagcacag cgccttggct cctccagtgt
4200

30 gaggccaggc ttgtaccact actgcttcat ggccccgtac acccacttca cccaggcct
4260

35 cgctgacgcc agcctgagga acatggtgca ggcggagcag gagaacgaca cctcgggatg
4320

gtttgatgtc ctccagaaag tgtctacca gttgaagaca aacctcacga gtgtcacaaa
4380

40 gaaccgtgca gataagaatg ctattcataa tcacattcgt ttgtttgaac ctcttgttat
4440

aaaagcttta aacagtaca cgactacaac atgtgtgcag ttacagaagc aggttttaga
4500

45 tttgctggcg cagctgggtc agttacgggt taattactgt cttctggatt cagatcaggt
4560

gtttattggc tttgtattga aacagtttga atacattgaa gtgggccagt tcaggaatc
50 4620

agaggcaatc attccaaaca tcttttctt cttgggatta ctatcttatg aacgctatca
4680

55 ttcaaaacag atcattggaa ttcctaaaat cattcagctc tgtgatggca tcatggccag
4740

ES 2 639 066 T3

tggaaaggaag gctgtgacac atgccatacc ggctctgcag cccatagtcc acgacctctt
 4800

5 tgtattaaga ggaacaaata aagctgatgc aggaaaagag cttgaaaccc aaaaagaggt
 4860

ggtgggtgtca atgttactga gactcatcca gtaccatcag gtgttggaga tgttcattct
 4920

10 tgtcctgcag cagtgccaca aggagaaatga agacaagtgg aagcgactgt ctcgacagat
 4980

agctgacatc atcctcccaa tgttagccaa acagcagatg cacattgact ctcatgaagc
 5040

15 ccttggagtg ttaaatacat tatttgagat tttggcccct tcctccctcc gtccggtaga
 5100

catgctttta cggagtatgt tcgtcactcc aaacacaatg gcgtccgtga gcactgttca
 5160

actgtggata tcgggaattc tggccatttt gagggttctg atttcccagt caactgaaga
 5220

25 tattgttctt tctcgtattc aggagctctc cttctctccg tattaatct cctgtacagt
 5280

aattaatagg ttaagagatg gggacagtac ttcaacgcta gaagaacaca gtgaagggaa
 5340

30 acaaataaag aatttgccag aagaaacatt ttcaaggttt ctattacaac tggttggtat
 5400

tcttttagaa gacattgtta caaacagct gaaggtggaa atgagtgagc agcaacatac
 5460

35 tttctattgc caggaactag gcacactgct aatgtgtctg atccacatct tcaagtctgg
 5520

40 aatgttccgg agaatcacag cagctgccac taggctgttc cgagtgatg gctgtggcgg
 5580

cagtttctac accctggaca gcttgaactt gcgggctcgt tccatgatca ccaccaccc
 5640

45 ggccctggtg ctgctctggg gtcagatact gctgcttgtc aaccacaccg actaccgctg
 5700

gtgggcagaa gtgcagcaga ccccgaaaag acacagtctg tccagcacia agttacttag
 5760

tccccagatg tctggagaag aggaggattc tgacttggca gccaaacttg gaatgtgcaa
 5820

55 tagagaaata gtacgaagag gggctctcat tctcttctgt gattatgtct gtcagaacct
 5880

ES 2 639 066 T3

ccatgactcc gagcacttaa cgtggctcat tgtaaatacac attcaagatc tgatcagcct
5940

5 ttcccacgag cctccagtac aggacttcat cagtgccggt catcggaact ctgctgccag
6000

cggcctgttc atccaggcaa ttcagtctcg ttgtgaaaac ctttcaactc caaccatgct
6060

10 gaagaaaact cttcagtgct tggaggggat ccatctcagc cagtcgggag ctgtgctcac
6120

gctgtatgtg gacaggcttc tgtgcacccc tttccgtgtg ctggctcgca tggctcgacat
6180

15 ccttgcttgt cgccgggtag aaatgcttct ggctgcaaat ttacagagca gcatggccca
6240

gttgccaatg gaagaactca acagaatcca ggaatacctt cagagcagcg ggctcgctca
20 6300

gagacaccaa aggctctatt ccctgctgga caggtttctg ctctccacca tgcaagactc
6360

25 acttagtccc tctcctccag tctcttccca cccgctggac ggggatgggc acgtgtcact
6420

ggaacacagtg agtccggaca aagactggta cgttcatctt gtcaaataccc agtgttggac
6480

30 caggtcagat tctgactgac tggaaagtgc agagctggtg aatcggattc ctgctgaaga
6540

tatgaatgcc ttcgatgatga actcggagtt caacctaagc ctgctagctc catgcttaag
35 6600

cctagggatg agtgaaattt ctggtggcca gaagagtgcc ctttttgaag cagcccgtga
6660

40 ggtgactctg gcccggtgta gcggcaccgt gcagcagctc cctgctgtcc atcatgtctt
6720

ccagcccag ctgcctgcag agccggcggc ctactggagc aagttgaatg atctgtttgg
6780

45 ggatgctgca ctgtatcagt ccctgcccac tctggcccgg gccctggcac agtacctggt
6840

ggtgggtctcc aaactgcccga gtcatttgca ccttctctct gagaaagaga aggacattgt
50 6900

gaaattcgtg gtggcaaccc ttgaggccct gtcctggcat ttgatccatg agcagatccc
6960

55 gctgagtctg gatctccagg cagggctgga ctgctgctgc ctggccctgc agctgcctgg
7020

ES 2 639 066 T3

cctctggagc gtggtctcct ccacagagtt tgtgaccac gctgctccc tcactactg
7080

5 tgtgcacttc atcctggagg ccgttgcagt gcagcctgga gagcagcttc ttagtccaga
7140

aagaaggaca aataccccaa aagccatcag cgaggaggag gaggaagtag atccaaacac
7200

10 acagaatcct aagtatatca ctgcagcctg tgagatgggt gcagaaatgg tggagtctct
7260

gcagtcgggt ttggccttgg gtcataaaaag gaatagcggc gtgccggcgt ttctcacgcc
7320

15 attgctaagg aacatcatca tcagcctggc ccgctgccc ctgtcaaca gctacacacg
7380

tgtgccccca ctggtgtgga agcttggatg gtcacccaaa ccgggagggg attttggcac
7440

20 agcattccct gagatccccg tggagttcct ccaggaaaag gaagtcttta aggagttcat
7500

25 ctaccgcatc aacacactag gctggaccag tcgtactcag tttgaagaaa cttgggccac
7560

cctccttggg gtccctgggta cgcagcccct cgtgatggag caggaggaga gccaccaga
7620

30 agaagacaca gagaggacc agatcaacgt cctggccgtg caggccatca cctcactggt
7680

gctcagtgca atgactgtgc ctgtggccgg caaccagct gtaagctgct tggagcagca
7740

35 gccccggaac aagcctctga aagctctcga caccaggttt gggaggaagc tgagcattat
7800

40 cagagggatt gtggagcaag agattcaagc aatggtttca aagagagaga atattgccac
7860

ccatcattta taccagcat gggatcctgt cccttctctg tctccggcta ctacaggtgc
7920

45 cctcatcagc caccgagaagc tgctgctaca gatcaacccc gagcgggagc tggggagcat
7980

gagctacaaa ctcggccagg tgtccataca ctccgtgtgg ctggggaaca gcatcacacc
8040

50 cctgagggag gaggaatggg acgaggaaga ggaggaggag gccgacgccc ctgcaccttc
8100

55 gtcaccaccc acgtctccag tcaactccag gaaacaccgg gctggagttg acatccactc
8160

ES 2 639 066 T3

ctgttcgcag tttttgcttg agttgtacag ccgctggatc ctgccgtcca gctcagccag
8220

5 gaggaccccc gccatcctga tcagtgaggt ggtcagatcc cttctagtgg tctcagactt
8280

gttcaccgag cgcaaccagt ttgagctgat gtatgtgacg ctgacagaac tgcgaaggg
8340

10 gcacccttca gaagacgaga tcctcgtcga gtacctgggt cctgccacct gcaaggcagc
8400

tgccgtcctt gggatggaca aggccgtggc ggagcctgtc agccgcctgc tggagagcac
8460

15 gctcaggagc agccacctgc ccagcagggg tggagccctg cacggcgtcc tctatgtgct
8520

ggagtgcgac ctgctggacg acaactgcaa gcagctcatc ccggatcatca ggcactatct
8580

20 cctctccaac ctgaaagggg tcgcccactg cgtgaacatt cacagccagc agcacgtact
8640

25 ggtcatgtgt gccactgcgt tttacctcat tgagaactat cctctggacg tagggccgga
8700

atthtcagca tcaataatac agatgtgtgg ggtgatgctg tctggaagtg aggagtccac
8760

30 cccctccatc atttaccact gtgccctcag aggcctggag cgctcctgc tctctgagca
8820

gctctcccgc ctggatgcag aatcgctggg caagctgagt gtggacagag tgaacgtgca
8880

35 cagccccgac cgggccatgg cggctctggg cctgatgctc acctgcatgt acacaggaaa
8940

40 ggagaaagtc agtccgggta gaacttcaga ccctaatacct gcagcccccg acagcgagtc
9000

agtgattggt gctatggagc gggatatctgt tctttttgat aggatcagga aaggctttcc
9060

45 ttgtgaagcc agagtgggtg ccaggatcct gccccagttt ctgacgact tcttcccacc
9120

ccaggacatc atgaacaaag tcatcggaga gtttctgtcc aaccagcagc cataccccca
9180

gttcatggcc accgtgggtg ataaggtggt tcagactctg cacagcaccg ggcagtcgctc
9240

55 catgggtccg gactgggtca tgctgtccct ctccaacttc acgcagaggg ccccggtcgc
9300

ES 2 639 066 T3

catggccacg tggagcctct cctgcttctt tgtcagcgcg tccaccagcc cgtgggtcgc
9360

5 ggcgacccctc ccacatgtca tcagcaggat gggcaagctg gagcaggagg acgtgaacct
9420

tttctgcctg gtcgccacag acttctacag acaccagata gaggaggagc tcgaccgcag
9480

10 ggccttccag tctgtgcttg aggtggttgc agccccagga agccatata accggctgct
9540

gacttgttta cgaaatgtcc acaaggcac cacctgctga gcgccatggt gggagagact
9600

15 gtgaggcggc agctggggcc ggagcctttg gaagtctgcg cccttgtgce ctgcctccac
9660

cgagccagct tggtccttat gggcttccgc acatgccgcg ggccggccagg caacgtgcgt
9720

20 gtctctgcc tgtggcagaa gtgctctttg tggcagtggc caggcaggga gtgtctgcag
9780

25 tcctggtggg gctgagcctg aggccttcca gaaagcagga gcagctgtgc tgcaccccat
9840

gtgggtgacc aggtccttcc tcctgatagt cacctgctgg ttgttgccag gttgcagctg
9900

30 ctcttgcatc tgggccagaa gtcctccctc ctgcaggctg gctggtggcc cctctgctgt
9960

cctgcagtag aaggtgccgt gagcaggctt tgggaacact ggccctgggtc tcctggtgg
10020

35 ggtgtgcatg ccacgccccg tgtctggatg cacagatgcc atggcctgtg ctgggccagt
10080

40 ggctgggggt gctagacacc cggcaccatt ctcccttctc tcttttcttc tcaggattta
10140

aaatttaatt atatcagtaa agagattaat tttaacgtaa ctctttctat gcccgtgtaa
10200

45 agtatgtgaa tcgcaaggcc tgtgctgcat gcgacagcgt ccgggggtggg ggacagggcc
10260

cccggccacg ctccctctcc tgtagccact ggcatagccc tcctgagcac ccgctgacat
50 10320

ttccgttgta catgttctctg tttatgcatt cacaagggtga ctgggatgta gagaggcgtt
10380

55 agtgggcagg tggccacagc aggactgagg acaggccccc attatcctag ggggtgcgctc
10440

ES 2 639 066 T3

acctgcagcc cctcctcctc gggcacagac gactgtcgtt ctccaccac cagtcagga
10500

5 cagcagcctc cctgtcactc agctgagaag gccagccctc cctggctgtg agcagcctcc
10560

actgtgtcca gagacatggg cctcccactc ctgttccttg ctagccctgg ggtggcgtct
10620

10 gcctaggagc tggctggcag gtgttgggac ctgctgctcc atggatgcat gccctaagag
10680

tgctactgag ctgtgttttg tctgagcctc tctcgggtaa cagcaaagct tgggtgtctg
10740

15 gcactgttag tgacagagcc cagcatcctt tctgcccccg ttccagctga catcttgac
10800

20 ggtgaccctt tttagtcagg agagtgcaga tctgtgctca tcggagactg ccccacggcc
10860

ctgtcagagc cgccactcct atccccaggc cagggtccctg gaccagcctc ctgtttgcag
10920

25 gcccagagga gccaagtcatt taaaatggaa gtggattctg gatggccggg ctgctgctga
10980

tgtaggagct ggatttgga gctctgcttg ccgactggct gtgagacgag gcaggggctc
11040

30 tgcttcctca gccctagagg cgagccaggc aagggtggcg actgtcatgt ggcttggttt
11100

35 ggtcatgccc gtcgatgttt tgggtattga atgtggtaag tggaggaaat gttggaactc
11160

tgtgcaggtg ctgccttgag accccaagc ttccacctgt ccctctccta tgtggcagct
11220

40 ggggagcagc tgagatgtgg acttgtatgc tgcccacata cgtgaggggg agctgaaagg
11280

gagcccctcc tctgagcagc ctctgccagg cctgtatgag gcttttccca ccagctccca
11340

45 acagaggcct cccccagcca ggaccacctc gtcctcgtgg cggggcagca ggagcggtag
11400

50 aaaggggtcc gatgtttgag gaggccctta agggaagcta ctgaattata acacgtaaga
11460

aaatcaccat tccgtattgg ttgggggctc ctgtttctca tctagcttt ttcttgaaa
11520

55 gcccgctaga aggtttgga acgaggggaa agttctcaga actggtggct gctccccacc
11580

ES 2 639 066 T3

cgctccccgc ctcccccgca gggtatgtca gcagctctga gacagcagta tcacaggcca
11640

5 gatggttggtc ctggctagat gtttacatth gtaagaaata aactgtgaa tgtaaaacag
11700

agccattccc ttggaatgca tatcgctggg ctcaacatag agtttgtctt cctcttgtht
11760

10 acgacgtgat ctaaaccagt ccttagcaag gggctcagaa caccccgctc tggcagtagg
11820

tgtccccac ccccaaagac ctgcctgtgt gctccggaga tgaatatgag ctcattagta
11880

15 aaaatgactt cacccacgca tatacataaa gtatccatgc atgtgcatat agacacatct
11940

20 ataattttac acacacacct ctcaagacgg agatgcatgg cctctaagag tgcccgtgtc
12000

ggttcttcct ggaagttgac tttccttaga cccgccaggt caagttagcc gcgtgacgga
12060

25 catccaggcg tgggacgtgg tcagggcagg gctcattcat tgcccactag gatcccactg
12120

gcgaagatgg tctccatata agctctctgc agaagggagg aagactttat catgttccta
12180

30 aaaatctgtg gcaagcacc atcgtattat ccaaattttg ttgcaaatgt gattaatttg
12240

35 gttgtcaagt tttgggggtg ggctgtgggg agattgcttt tgthttctg ctggtaatat
12300

cgggaaagat ttaaatgaaa ccagggtaga attgthtggc aatgcaactga agcgtgtthc
12360

40 thtcccaaaa tgtgcctccc thccgctgcg ggcccagctg agtctatgta ggtgatgtht
12420

ccagctgcca agtgctctth gttactgtcc accctcattt ctgccagcgc atgtgtcctt
12480

45 tcaaggggaa aatgtgaagc tgaaccccct ccagacaccc agaatgtagc atctgagaag
12540

50 gccctgtgcc ctaaaggaca cccctcgccc ccatcttcat ggagggggtc atthcagagc
12600

cctcggagcc aatgaacagc thctcctctt ggagctgaga tgagccccac gtggagctcg
12660

55 ggacggatag tagacagcaa taactcgggtg tgtggccgcc tggcaggtgg aactthctcc
12720

ES 2 639 066 T3

cgttgcgggg tggagtgagg ttagttctgt gtgtctgggtg ggtggagtca ggcttctctt
12780

5 gctacctgtg agcatccttc ccagcagaca tcctcatcgg gctttgtccc tccccgctt
12840

cctccctctg cggggaggac ccgggaccac agctgctggc cagggtagac ttggagctgt
12900

10 cctccagagg ggtcacgtgt aggagtgaga agaaggaaga tcttgagagc tgctgagggg
12960

ccttgagagag ctccaggatgg ctccagacgag gacactcgtc tgccgggcct gggcctcctg
13020

15 ggaaggaggg agctgctcag aatgccgcat gacaactgaa ggcaacctgg aaggttcagg
13080

20 ggccgctctt ccccatgtg cctgtcacgc tctgggtgcag tcaaaggaac gccttcccct
13140

cagttgtttc taagagcaga gtctcccgct gcaatctggg tggtaactgc cagccttgga
13200

25 ggatcgtggc caacgtggac ctgcctacgg aggggtgggct ctgacccaag tggggcctcc
13260

ttgtccaggt ctcaactgctt tgcaccgtgg tcagagggac tgtcagctga gcttgagctc
13320

30 ccctggagcc agcagggctg tgatgggcca gtcccggagc cccaccaga cctgaatgct
13380

tctgagagca aaggaagga ctgacgagag atgtatatatt aattttttaa ctgctgcaaa
35 13440

cattgtacat ccaaattaa ggaaaaaat ggaaccatc a
13481

40

<210> 81
<211> 10636
<212> ADN
<213> Homo sapiens

45

<400> 81
gaggagagag cagagtatac cgcagacatc atttctacta cagtggcgga gccgtacagg
60

50 acctgtttca ctgcaggggg atccaaaaca agccccgtgg agcagcagcc agagcaacag
120

cagccgcaag acattgtttc tctccctctg ccccccttc cccacgcaac cccagatcca
180

55 tttaacttt acagttttac ctcaaaaaa ctactacaag caccaagctc cctgatggaa
240

ES 2 639 066 T3

aggagcatcg tgcataaagt caccaggggtg gtccattcaa gctgcagatt tgtttgtcat
300

5 ccttgtacag caatctcctc ctccactgcc actacagggga agtgcatacac atgtcagcat
360

actggagcat agtgaaagag tctatTTTTga agcttcaaac ttagtgctgc tgcagaccag
420

10 gaacaagaga gaaagagtgg atttcagcct gcacggatgg tcttgaaca caaatggttt
480

ttggtctagg cgttttacac tgagattctc cactgccacc ctttctactc aagcaaaatc
540

15 ttctgtgaaaa gatctgctgc aaggaactga tagcttatgg ttctccattg tgatgaaagc
600

20 acatgggtaca gttttccaaa gaaattagac cttttcttc gtgagaaaga aatcgacgtg
660

ctgttttcat agggatatttc tcacttctct gtgaaaggaa gaaagaacac gcctgagccc
720

25 aagagccctc aggagccctc cagagcctgt gggaggtctc catggtgaag tataggctga
780

ggctacctgt gaacagtacg cagtgaatgt tcatccagag ctgctgttgg cggattgtac
840

30 ccacggggag atgattcctc atgaagagcc tggatcccct acagaaatca aatgtgactt
900

35 tccgtttatc agactaaaat cagagccatc cagacagtga aacagtcacc gtggaggggg
960

gacggcgaaa aatgaaatcc aaccaagagc ggagcaacga atgcctgcct cccaagaagc
1020

40 gcgagatccc cgccaccagc cggtcctccg aggagaaggc ccctaccctg ccagcgcaca
1080

accaccgggt ggagggcaca gcatggctcc cgggcaacc tggtgccgg ggccacgggg
1140

45 gcgggaggca tgggcccggca gggacctcg tggagcttgg ttacaacag ggaataggtt
1200

50 tacacaaagc attgtccaca gggctggact actccccgcc cagcgtccc aggtctgtcc
1260

ccgtggccac cacgctgcct gccgcgtacg ccacccccga gccagggacc ccggtgtccc
1320

55 ccgtgcagta cgctcacctg ccgcacacct tccagttcat tgggtcctcc caatacagtg
1380

ES 2 639 066 T3

gaacctatgc cagcttcate ccatcacagc tgatcccccc aaccgccaac cccgtcacca
1440

5 gtgcagtggc ctcggccgca ggggccacca ctccatccca gcgctcccag ctggaggcct
1500

attccactct gctggccaac atgggcagtc tgagccagac gccgggacac aaggctgagc
1560

10 agcagcagca gcagcagcag cagcagcagc agcagcatca gcatcagcag cagcagcagc
1620

15 agcagcagca gcagcagcag cagcagcacc tcagcagggc tccggggcte atcaccccgg
1680

ggcccccccc accagcccag cagaaccagt acgtccacat ttccagttct ccgcagaaca
1740

20 ccggcccgca cgcctctcct ccggccatcc ccgtccacct ccacccccac cagacgatga
1800

tcccacacac gctcaccttg gggccccct cccaggctgt catgcaatac gccgactccg
1860

25 gcagccactt tgtccctcgg gaggccacca agaaagctga gagcagccgg ctgcagcagg
1920

30 ccatccaggc caaggaggtc ctgaacggtg agatggagaa gagccggcgg tacggggccc
1980

cgctctcagc cgacctgggc ctgggcaagg caggcggcaa gtcggttcct caccctagc
2040

35 agtccaggca cgtggtggtc caccgagcc cctcagacta cagcagtcgt gatccttcgg
2100

40 ggggtccggc ctctgtgatg gtcttgcca acagcaacac gccgcagct gacctggagg
2160

tgcaacaggc cactcatcgt gaagcctccc cttctaccct caacgacaaa agtggcctgc
2220

45 attagggaa gcctggccac cggctctagc cgctctcacc ccacacggtc attcagacca
2280

cacacagtgc tcagagcca ctcccgtgg gactgccagc cacggccttc tacgcaggga
2340

50 ctcaaccccc tgtcatcggc tacctgagcg gccagcagca agcaatcacc tacgccggca
2400

55 gcctgccccca gcacctggtg atccccggca cacagcccct gtcatcccg gtcggcagca
2460

ES 2 639 066 T3

ctgacatgga agcgtcgggg gcagccccgg ccatagtcac gtcaccccc cagtttgctg
2520

5 cagtgcctca cacgttcgtc accaccgccc ttcccaagag cgagaacttc aaccctgagg
2580

ccctggtcac ccaggccgcc taccagcca tgggtgcaggc ccagatccac ctgcctgtgg
2640

10 tgcagtccgt ggctccccg gcggcggtc cccctacgct gcctccctac ttcatgaaag
2700

gctccatcat ccagttggcc aacggggagc taaagaaggt ggaagactta aaaacagaag
2760

15 atttcatcca gagtgcagag ataagcaacg acctgaagat cgactccage accgtagaga
2820

ggattgaaga cagccatagc ccgggctggt ccgtgataca gttcgccgtc ggggagcacc
2880

20 gagcccaggt cagcgttgaa gttttggtag agtatccttt ttttgtgttt ggacagggct
2940

25 ggtcatcctg ctgtccggag agaaccagcc agctctttga tttgccgtgt tccaaactct
3000

cagttgggga tgtctgcac tcgcttacc tcaagaacct gaagaacggc tctgttaaaa
3060

30 agggccagcc cgtggatccc gccagcgtcc tgctgaagca ctcaaaggcc gacggcctgg
3120

cgggcagcag acacaggtat gccgagcagg aaaacggaat caaccagggg agtgcccaga
3180

35 tgctctctga gaatggcgaa ctgaagtffc cagagaaaat gggattgcct gcagcgcct
3240

40 tcctcaccaa aatagaacct agcaagcccg cggcaacgag gaagaggagg tggtcggcgc
3300

cagagagccg caaactggag aagtcagaag acgaaccacc tttgactctt cctaagcctt
3360

45 ctctaattcc tcaggagggt aagatttgca ttgaaggccg gtctaatagta ggcaagtaga
3420

ggcagcgtgg gggaaaggaa acgtggctct cccttatcat ttgtatccag attactgtac
3480

50 tgtaggctaa aataacacag tatttacatg ttatcttctt aattttaggt ttctgttcta
3540

55 accttgatcat tagagttaca gcaggtgtgt cgcaggagac tggtgcatat gctttttcca
3600

ES 2 639 066 T3

cgagtgtctg tcagtgagcg ggcgggagga agggcacagc aggagcggtc agggctccag
3660

5 gcatccccgg ggaagaaagg aacggggctt cacagtgcct gccttctcta gcggcacaga
3720

agcagccggg ggcgctgact cccgctagtg tcaggagaaa agtcccgtgg gaagggctct
3780

10 gcaggggtgc agggttgcac gcatgtgggg gtgcacaggc gctgtggcgg cgagtgaggg
3840

tctctttttc tctgcctccc tctgcctcac tctcttgcta tcggcatggg ccgggggggt
3900

15 tcagagcagt gtcctcctgg ggttcccacg tgcaaaatca acatcaggaa cccagcttca
3960

gggcatcgcg gagacgcgtc agatggcaga tttggaaagt taaccattta aaagaacatt
4020

20 tttctctcca acatatttta caataaaagc aacttttaat tgtatagata tatatttccc
4080

cctatggggc ctgactgcac tgatatatat tttttttaa gagcaactgc cacatgcggg
4140

25 atttcatttc tgctttttac tagtgcagcg atgtcaccag ggtgttggtg tggacagggg
4200

30 agcccctgct gtcatggccc cacatggggg aagggggggt ggggggtgggg gagagggaga
4260

gagcgaacac ccacgctggt ttctgtgcag tgtaggaaa accaatcagg ttattgcatt
4320

35 gacttcactc ccaagaggta gatgcaact gcccttcagt gagagcaaca gaagctcttc
4380

40 acgttgagtt tgcgaaatct ttttgtcttt gaactctagt actgtttata gttcatgact
4440

atggacaact cgggtgccac tttttttttt tttcagattc cagtgtgaca tgaggaatta
4500

45 gattttgaag atgagcatat attactatct ttaagcattt aaaatactg ttcacacttt
4560

attaccaagc atcttgggtct ctcaattcaac aagtactgta tctcacttta aactctttgg
4620

50 ggaaaaaaca aaaacaaaaa aaactaagtt gctttctttt tttcaacact gtaactacat
4680

55 ttcagctctg cagaattgct gaagagcaag atattgaaag tttcaatgtg gtttaaaggg
4740

ES 2 639 066 T3

atgaatgtga attatgaact agtatgtgac aataaatgac caccaagtac tacctgacgg
4800

5 gaggcacttt tcactttgat gtctgagaat cagttcaagg catatgcaga gttggcagag
4860

aaactgagag aaaagggatg gagaagagaa tactcatttt tgtccagtgt ttttcttttt
4920

10 aagatgaact tttaaagaac cttgcgattt gcacatattg agtttataac ttgtgtgata
4980

ttcctgcagt ttttatccaa taacattgtg ggaaaggttt gggggactga acgagcataa
5040

15 ataaatgtag caaaatttct ttctaacctg cctaaactct aggccatttt ataaggttat
5100

gttcctttga aaattcattt tggctctttt accacatctg tcacaaaaag ccaggtctta
20 5160

gcgggctctt agaaactctg agaatttctc tcagattcat tgagagagtt ttccataaag
5220

25 acatttatat atgtgagcaa gatttttttt aaacaattac tttattattg ttgttattaa
5280

tgttattttc agaatggctt ttttttttct attcaaaatc aaatcgagat ttaatgtttg
30 5340

gtacaaacc agaaagggta tttcatagtt tttaaacctt tcattcccag agatccgaaa
5400

35 tatcatttgt gggttttgaa tgcacttta aagtgcttta aaaaaagtt ttataagtag
5460

ggagaaattt ttaaatttc ttacttgat ggctgcaact aactgaaca aatacctgac
5520

40 ttttctttta cccattgaa aatagtactt tcttcgtttc acaattaaa aaaaaatct
5580

ggtatcaacc cacattttgg ctgtctagta ttcatttaca tttagggttc accaggacta
45 5640

atgattttta taaaccgttt tctggggtgt accaaaaaca ttgfaatagg tttagaatag
5700

50 ctagaatagt tccttgactt tcctcgaatt tcattaccct ctcagcatgc ttgcagagag
5760

ctgggtgggc tcattcttgc agtcatactg cttatttagt gctgtatfff ttaaactgtt
5820

55 ctgttcagag aacttgctta atcttccata tattctgctc agggcacttg caattattag
5880

ES 2 639 066 T3

gttttgTTTT tctttttgTT ttttagcctt tgatggtaag aggaatacgg gctgccacat
5940

5 agactttgTT ctcattaata tcactattta caactcatgt ggactcagaa aaacacacac
6000

caccttttgg cttacttcga gtattgaatt gactggatcc actaaaccaa cactaagatg
6060

10 ggaaaacaca catggtttgg agcaatagga acatcatcat aatttttgtg gttctatttc
6120

15 aggtatagga attataaaat aattggttct ttctaaacac ttgtcccatt tcattctctt
6180

gcttttttag catgtgcaat actttctgtg ccaatagagt ctgaccagtg tgctatatag
6240

20 ttaaagctca ttccttttgg gcttttttct tgtttggttg atcttcccca ttctggccag
6300

25 agcagggctg gaggggaagga gccaggaggg agagagcctc ccacctttcc cctgctgcgg
6360

atgctgagtg ctggggcggg gagccttcag gagccccgtg cgtctgccgc cacgttgcag
6420

30 aaagagccag ccaaggagac ccgggggagg aaccgcagtg tcccctgtca ccacacggaa
6480

tagtgaatgt ggagtgtgga gaggaaggag gcagattcat ttctaagacg cactctggag
6540

35 ccatgtagcc tggagtcaac ccattttcca cggctttttc tgcaagtggg caggcccctc
6600

40 ctcgggggtct gtgtccttga gacttggagc cctgcctctg agcctggacg ggaagtgtgg
6660

cctgttgtgt gtgtgcgttc tgagcgtggt ggccagtggc tgtggagggg accacctgcc
6720

45 acccacggtc accactccct tgtggcagct ttctcttcaa ataggaagaa cgcacagagg
6780

50 gcaggagcct cctgtttgca gacgttggcg ggccccgagg ctcccagagc agcctctgtc
6840

accgcttctg tgtagcaaac attaacgatg acaggggtag aaattcttcg gtgccgttca
6900

55 gcttacaagg atcagccatg tgcctctgta ctatgtccac ttgcaatat ttaccgacag
6960

ccgtcttttg ttctttcttt cctgttttcc atttttaaac tagtaacagc aggccttttg
7020

ES 2 639 066 T3

cgtttacaat ggaacacaat caccaagaaa ttagtcaggg cgaaaagaaa aaaataatac
7080

5 tattaataag aaaccaacaa acaagaacct ctctttctag ggatttctaa atatataaaa
7140

tgactgttcc ttagaatggt taacttaaga attatttcag tttgtctggg ccacactggg
7200

10 gcagaggggg gagggagggg tacagagatg gatgccactt acctcagatc ttttaaagtg
7260

gaaatccaaa ttgaattttc atttggactt tcaggataat tttctatggt ggtcaacttt
15 7320

tcgttttccc taactcacc agtttagttt gggatgattt gatttctggt gttggtgatc
7380

20 ccatttctaa cttggaattg tgagcctcta tgttttctgt taggtgagtg tgttggtttt
7440

tttcccccca ccaggaagtg gcagcatccc tccttctccc ctaaaggggac tctgcggaac
25 7500

ctttcacacc tctttctcag ggacggggca ggtgtgtgtg tggtaactg acgtgtccag
7560

aagcagcact ttgactgctc tggagtaggg ttgtacaatt tcaaggaatg tttggatttc
30 7620

ctgcatcttg tggattactc cttagatacc gcatagattg caatataatg ctgcatgttc
7680

35 aagatgaaca gtagctccta gtaatcataa aatccactct ttgcacagtt tgatctttac
7740

tgaaatatgt tgccaaaatt tatttttgtt gttgtagctc tggattttgt tttgttttgt
40 7800

tttttaagga aacgattgac aatacccttt aacatctgtg actactaagg aaacctattt
7860

ctttcataga gagaaaaatc tccaatgctt ttgaagacac taataccgtg ctatttcaga
45 7920

tatgggtgag gaagcagagc tctcgttacc gaaggccggg cttcttgagc tgtggttggt
7980

50 gtcattggcta ctgtttcatg aaccacaagc agctcaacag actggtctgt tgccttctga
8040

aaccttttgc acttcaattt gcaccaggtg aaaacagggc cagcagactc catggcccaa
8100

55 ttcggtttct tcggtggtga tgtgaaagga gagaattaca cttttttttt ttttaagtgg
8160

ES 2 639 066 T3

cgtggaggcc ttgcttcca catttgtttt taaccagaa tttctgaaat agagaattta
 8220

5 agaacacatc aagtaataaa tatacagaga atatactttt ttataaagca catgcatctg
 8280

ctattgtggtt gggttggttt cctctctttt ccacggacag tgttgtgttt ctggcatagg
 8340

10 gaaactccaa acaacttgca cacctctact ccggagctga gatttctttt acatagatga
 8400

cctcgcttca aatacgttac cttactgatg ataggatcctt ttcttgtage actatacctt
 15 8460

gtgggaattt ttttttaaat gtacacctga tttgagaagc tgaagaaaac aaaattttga
 8520

20 agcactcact ttgaggagta caggtaatgt tttaaaaaat tgcacaaaag aaaaatgaat
 8580

gtcgaaatga ttcattcagt gtttgaaaga tatggctctg ttgaaacaat gagtttcata
 8640

25 ctttgtttgt aaaaaaaaaa aagcagagaa gggttgaaag ttacatgttt ttttgtatat
 8700

agaaatttgt catgtctaaa tgatcagatt tgtatggtta tggcctggaa gaattactac
 30 8760

gtaaaaggct cttaactat acctatgctt attgttattt ttgttacata tagccctcgt
 8820

35 ctgagggagg ggaactcggg attctgcgat ttgagaatac tgttcattcc tatgctgaaa
 8880

gtacttctct gagctccctt cttagtctaa actcttaagc cattgcaact tctttttctt
 8940

40 cagagatgat gtttgacatt ttcagcactt cctgttccta taacccaaa gaatataatc
 9000

ttgaacacga agtgtttgta acaagggatc caggctacca atcaaacagg actcattatg
 45 9060

gggacaaaaa aaaaaattat ttcaccttct tccccccac acctattta aatgggggga
 9120

50 gtaaaaacat gatttcaatg taaatgcctc attttatttt agttttattt tgatttttat
 9180

ttaatataaa gaggccagaa taaatacggg gcatcttctc agaatagtat tcctgtccaa
 9240

55 aaatcaagcc ggacagtgga aactggacag ctgtggggat attaagcacc cccacttaca
 9300

ES 2 639 066 T3

attcttaaat tcagaatctc gtcccctccc ttctcgttga aggcaactgt tctggtagct
9360

5
aactttctcc tgtgtaatgg cgggagggaa caccggcttc agtttttcat gtcccatga
9420

10
cttgcataca aatggttcaa ctgtattaaa attaagtgca tttggccaat aggtagtatc
9480

tatacaataa caacaatctc taagaatttc cataactttt cttatctgaa aggactcaag
9540

15
tcttccactg cagatacatt ggaggcttca cccacgtttt ctttcccttt agtttgtttg
9600

ctgtctggat ggccaatgag cctgtctect tttctgtggc caatctgaag gccttcgttg
9660

20
gaagtgttgt ttacagtaat ccttaccaag ataacatact gtctccaga ataccaagta
9720

25
ttaggtgaca ctagctcaag ctgttgtctt cagagcagtt accaagaagc tcggtgcaca
9780

ggttttctct ggttcttaca ggaaccacct actctttcag ttttctggcc caggagtggg
9840

30
gtaaatecctt tagttagtgc atttgaactt gatacctgtg cattcagttc tgtgaatact
9900

gccctttttg gcggggtttc ctcatctccc cagcctgaac tgctcaactc taaacccaaa
9960

35
ttagtgtcag ccgaaaggag gtttcaagat agtcctgtca gtatttggg tgaccttcag
10020

40
attagacagt cttcatttcc agccagtgga gtcttggtc cagagccatc tctgagactc
10080

gtactactgg atgttttaat atcagatcat taccacccat atgcctccca caggccaagg
10140

45
gaaaacagac accagaactt gggttgaggg cactaccaga ctgacatggc cagtacagag
10200

gagaactagg gaaggaatga tgttttgac cttattgaaa agaaaatttt aagtgcatac
10260

50
ataatagtta agagctttta ttgtgacagg agaacttttt tccatatgcg tgcatactct
10320

ctgtaattcc agtgtaaaat attgtacttg cactagcttt ttaaacaaa tattaacaaa
10380

55

ES 2 639 066 T3

tggaagaatt catattctat tttctaactg tgggtgtgtct atttgtagga tacactcgag
10440

5 tctgttttatt gaatthttatg gtccctttct ttgatgggtgc ttgcagggttt tctaggtaga
10500

aattatthtca ttattataat aaaacaatgt ttgattcaaa atttgaacaa aattgtthtta
10560

10 aataaattgt ctgtatacca gtacaagttt attgtthtcag tataactcgta ctaataaaat
10620

aacagtgccca attgca
10636

15

<210> 82
<211> 4712
<212> ADN
20 <213> Homo sapiens

<400> 82
acccccgaga aagcaacca gcgcgcgcc cgctcctcac gtgtccctcc cggccccggg
60

25 gccacctcac gttctgcttc cgtctgacct ctccgacttc cggtaaagag tccctatccg
120

30 cacctccgct cccacccggc gcctcggcgc gcccgccctc cgatgcgctc agcggccgca
180

gctcctcgga gtcccgcggt ggcaccgag tctcgccgct tcgccgcagc cagggtggccc
240

35 ggggtggcgct cgctccagcg gccggcgcgg cggagcgggc ggggcggcgg tggcgcggcc
300

40 ccgggaccgt atccctccgc cggccctccc ccgcccggcc ccggcccccc tccctcccgg
360

cagagctcgc ctccctccgc ctccagactgt tttggtagca acggcaacgg cggcggcgcg
420

45 ttccggcccc gctcccggcg gctccttggc ctccggcggg ctccccgcc ctccgctcgc
480

ctccttctcc cctcgcaccg cccgggcgcc cctccggccg cgccaaccgc cgcctccccg
540

50 ctccggcccc gcgcgtcccc gccgcgttcc ggcgtctcct tggcgcgccc ggctcccggc
600

55 tgtccccgcc cggcgtgcga gccggtgat gggccccctc ccatgtcgcct gaagccccag
660

ES 2 639 066 T3

cagcagcagc agcagcagca gcagcagcag cagcagcaac agcagcagca gcagcagcag
720

5 cagcagccgc cgcccgcggc tgccaatgtc cgcaagcccc gcggcagcgg ccttctagcg
780

tcgcccgcgc ccgcgccctc gccgtcctcg tcctcgggtct cctcgtcctc ggccacggct
840

10 ccctcctcgg tggtcgcggc gacctccggc ggcgggaggc ccggcctggg cagaggtcga
900

aacagtaaca aaggactgcc tcagtctacg atttcttttg atggaatcta tgcaaatatg
960

15 aggatggttc atatacttac atcagttggt ggctccaaat gtgaagtaca agtgaaaaat
1020

20 ggaggtatat atgaaggagt ttttaaaact tacagtcgga agtgtgattt ggtacttgat
1080

gccgcacatg agaaaagtac agaatccagt tcggggccga aacgtgaaga aataatggag
1140

25 agtattttgt tcaaatgttc agactttggt gtggtacagt ttaaagatat ggactccagt
1200

tatgcaaaaa gagatgcttt tactgactct gctatcagtg ctaaagtga tggcgaacac
1260

30 aaagagaagg acctggagcc ctgggatgca ggtgaactca cagccaatga ggaacttgag
1320

35 gctttggaaa atgacgtatc taatggatgg gatcccaatg atatgtttcg atataatgaa
1380

gaaaattatg gtgtagtgtc tacgtatgat agcagtttat cttcgtatac agtgcctta
1440

40 gaaagagata actcagaaga atttttaaaa cgggaagcaa gggcaacca gttagcagaa
1500

gaaattgagt caagtgccca gtacaaagct cgagtggccc tggaaaatga tgataggagt
1560

45 gaggaagaaa aatacacagc agttcagaga aattccagtg aacgtgaggg gcacagcata
1620

aacactaggg aaaataaata tattcctcct ggacaaagaa atagagaagt catatcctgg
50 1680

ggaagtggga gacagaattc accgcgtatg ggccagcctg gatcgggctc catgccatca
1740

55 agatccactt ctcacacttc agatttcaac ccgaattctg gttcagacca aagagtagtt
1800

ES 2 639 066 T3

aatggaggtg ttccctggcc atcgccttgc ccatctcctt cctctcgccc accttctcgc
1860

5 taccagtcag gtcccaactc tcttccacct cgggcagcca ccctacacg gccgccctcc
1920

aggccccct cgcggccatc cagacccccg tctcaccctt ctgctcatgg ttctccagct
1980

10 cctgtctcta ctatgcctaa acgcatgtct tcagaagggc ctccaaggat gtccccaaag
2040

gccagcgcac atcctcgaaa tcacagagtt tctgctggga ggggttccat atccagtggc
2100

15 ctagaatttg tatcccacaa cccacccagt gaagcagcta ctctccagt agcaaggacc
2160

agtcctcgg ggggaacgtg gtcacagtg gtcagtgggg ttccaagatt atcccctaaa
2220

actcatagac ccaggtctcc cagacagaac agtattggaa atacccccag tgggccagtt
2280

25 cttgcttctc cccaagctgg tattattcca actgaagctg ttgccatgcc tattccagct
2340

gcatctccta cgctgctag tcctgcatcg aacagagctg ttacccttc tagtgaggct
2400

30 aaagattcca ggcttcaaga tcagaggcag aactctcctg caggaataa agaaaatatt
2460

aaacccaatg aaacatcacc tagcttctca aaagctgaaa acaaggtat atcaccagtt
35 2520

gtttctgaac atagaaaaca gattgatgat ttaaagaaat ttaagaatga ttttaggtta
2580

40 cagccaagtt ctacttctga atctatggat caactactaa acaaaaatag agagggagaa
2640

aatcaagag atttgatcaa agacaaaatt gaaccaagtg ctaaggattc tttcattgaa
2700

45 aatagcagca gcaactgtac cagtggcagc agcaagccga atagccccag catttcccct
2760

tcaatactta gtaacacgga gcacaagagg ggacctgagg tcacttccca aggggttcag
50 2820

acttccagcc cagcatgtaa acaagagaaa gacgataagg aagagaagaa agacgcagct
2880

55 gagcaagtta ggaaatcaac attgaatccc aatgcaaagg agttcaacce acgttccttc
2940

ES 2 639 066 T3

tctcagccaa agccttctac taccccaact tcacctcggc ctcaagcaca acctagccca
3000

5 tctatgggtgg gtcatacaaca gccaaactcca gtttatactc agcctgtttg ttttgcacca
3060

aatatgatgt atccagatccc agtgagccca ggcgtgcaac ctttataccc aatacctatg
3120

10 acgccccatgc cagtgaatca agccaagaca tatagagcag taccaaatat gccccaacag
3180

cggcaagacc agcatcatca gagtgccatg atgcacccag cgtcagcagc gggcccaccg
3240

15 attgcagcca ccccaccage ttactccacg caatatggtg cctacagtcc tcagcagttc
3300

ccaaatcagc cccttgttca gcatgtgcca cattatcagt ctacagatcc tcatgtctat
20 3360

agtctctgtaa tacagggtaa tgctagaatg atggcaccac caacacacgc ccagcctggt
3420

25 ttagtatctt cttcagcaac tcagtacggg gctcatgagc agacgcatgc gatgtatgca
3480

tgtcccaaat taccatacaa caaggagaca agcccttctt tctactttgc catttccacg
3540

30 ggctcccttg ctcagcagta tgcgcaccct aacgctaccc tgcaccaca tactccacac
3600

cctcagcctt cagctacccc cactggacag cagcaaagcc aacatggtgg aagtcacct
35 3660

gcacccagtc ctgttcagca ccatcagcac caggccgccc aggctctcca tctggccagt
3720

40 ccacagcagc agtcagccat ttaccacgcg gggcttgcg ccaactccacc ctccatgaca
3780

cctgcctcca acacgcagtc gccacagaat agtttcccag cagcacaaca gactgtcttt
3840

45 acgatccatc cttctcacgt tcagccggcg tataccaacc cacccacat ggcccacgta
3900

cctcaggctc atgtacagtc aggaatggtt ctttctcatc caactgccca tgcgccaatg
50 3960

atgctaataga cgacacagcc acccgcggt cccagggccg cctcgcctca aagtgcacta
4020

55 cagcccattc cagtctcgac aacagcgcct ttcccctata tgacgcaccc ttcagtacaa
4080

ES 2 639 066 T3

gcccaccacc aacagcagtt gtaaggctgc cctggaggaa ccgaaaggcc aaattccctc
4140
5
ctcccttcta ctgcttctac caactggaag cacagaaaac tagaatttca tttattttgt
4200
10
ttttaaaata tatatgttga tttcttgtaa catccaatag gaatgctaac agttcacttg
4260
cagtggaaga tacttggacc gagtagaggc atttaggaac ttgggggcta ttccataatt
4320
15
ccatatgctg tttcagagtc ccgcaggtac cccagctctg cttgccgaaa ctggaagtta
4380
tttatttttt aataaccctt gaaagtcatg aacacatcag ctagcaaaag aagtaacaag
4440
20
agtgattcct gctgctatta ctgctaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaatcaa gacttggaac
4500
25
gcccttttac taaacttgac aaagtttcag taaattctta ccgtcaaact gacggattat
4560
tatttataaa tcaagtttga tgaggtgatc actgtctaca gtggttcaac ttttaagtta
4620
30
agggaaaaac ttttactttg tagataatat aaaataaaaa cttaaaaaaa atttaaaaaa
4680
taaaaaaagt tttaaaaact gaaaaaaaaa aa
4712
35
<210> 83
<211> 6923
<212> ADN
40 <213> Homo sapiens
<400> 83
gagaggggca gggggcggag ctggaggggg tggttcggcg tgggggccgt tggctccaga
60
45
caaataaaca tggagtccat cttccacgag aaacaagaag gctcactttg tgctcaacat
120
50
tgctgaata acttattgca aggagaatat tttagccctg tggaattatc ctcaattgca
180
catcagctgg atgaggagga gaggatgaga atggcagaag gaggagttac tagtgaagat
240
55
tatcgcacgt ttttacagca gccttctgga aatatggatg acagtggttt tttctctatt
300

ES 2 639 066 T3

caggttataa gcaatgcctt gaaagtttgg ggtttagaac taatcctggt caacagtcca
360

5 gagtatcaga ggctcaggat cgatcctata aatgaaagat catttatatg caattataag
420

gaacactggg ttacagttag aaaattagga aaacagtggg ttaacttgaa ttctctcttg
480

10 acgggtccag aattaatata agatacatat cttgcacttt tcttggctca attacaacag
540

gaagggttatt ctatatttgt cgttaagggt gatctgccag attgcgaagc tgaccaactc
600

15 ctgcagatga ttaggggtcca acagatgcat cgacccaaaac ttattggaga agaattagca
660

20 caactaaaag agcaaagagt ccataaaaaca gacctggaac gagtggttaga agcaaatgat
720

ggctcaggaa tgtagacga agatgaggag gatttgcaga gggctctggc actaagtcgc
780

25 caagaaattg acatggaaga tgaggaagca gatctccgca gggctattca gctaagtatg
840

caaggtagtt ccagaaacat atctcaagat atgacacaga catcaggtac aaatcttact
900

30 tcagaagagc ttcggaagag acgagaagcc tactttgaaa aacagcagca aaagcagcaa
960

35 cagcagcagc agcagcagca gcagggggac ctatcaggac agagttcaca tccatgtgaa
1020

aggccagcca ccagttcagg agcacttggg agtgatctag gtgatgctat gagtgaagaa
1080

40 gacatgcttc aggcagctgt gaccatgtct ttagaaactg tcagaaatga tttgaaaaca
1140

gaaggaaaaa aataatacct ttaaaaaata atttagatat tcatactttc caacattatc
1200

45 ctgtgtgatt acagcatagg gtccactttg gtaatgtgtc aaagagatga ggaaataaga
1260

50 ctttttagcgg tttgcaaaca aaatgatggg aaagtggaac aatgcgctcgg ttgtaggact
1320

aaataatgat cttccaaata ttagccaaag aggcatcag caattaaaga catttaaaat
1380

55 agttttctaa atgtttcttt ttcttttttg agtgtgcaat atgtaacatg tctaaagtta
1440

ES 2 639 066 T3

gggcattttt cttggatctt tttgcagact agctaattag ctctcgctc aggccttttc
1500

5 catatagttt gttttctttt tctgtcttgt aggtaagttg gctcacatca tgtaatagtg
1560

gctttcattt cttattaacc aaattaacct ttcaggaaag tatctctact ttctgatgt
1620

10 tgataaatagt aatggttcta gaaggatgaa cagttctccc ttcaactgta taccgtgtgc
1680

tccagtgttt tcttgtgttg ttttctctga tcacaacttt tctgctacct ggttttcatt
1740

15 attttcccac aattcttttg aaagatggta atcttttctg aggttttagcg ttttaagccc
1800

20 tacgatggga tcattatttc atgactggtg cgttcctaaa ctctgaaatc agccttgcac
1860

aagtacttga gaataaatga gcatttttta aaatgtgtga gcatgtgctt tcccagatgc
1920

25 tttatgaatg tcttttctact tatatcaaaa ctttacagct ttgttgcaac cccttcttcc
1980

tgcgccttat tttttccttt cttctccaat tgagaaaact aggagaagca tagtatgcag
2040

30 gcaagtctcc ttctgttaga agactaaaca tacgtacca ccatgaatgt atgatacatg
2100

35 aaatttgGCC ttcaatttta atagcagttt tattttattt tttctctat gactggagct
2160

ttgtgttctc tttacagttg agtcatggaa tgtaggtgtc tgcttccat cttttagtag
2220

40 gtatagcttg tcaaagatgg tgatctggaa catgaaaata attactaat gaaaatatgt
2280

ttaaatttat actgtgattt gacacttgca tcatgtttag atagcttaag aacaatggaa
2340

45 gtcacagtac ttagtggatc tataaataag aaagtccata gtttgataa atattctctt
2400

50 taattgagat gtacagagag tttcttgctg ggtcaatagg atagtatcat tttggtgaaa
2460

accatgtctc tgaattgat gttttagttt cagtgttccc tatccctcat tctccatctc
2520

55 cttttgaagc tcttttgaat gttgaattgt tcataagcta aaatccaaga aatttcagct
2580

ES 2 639 066 T3

gacaacttcg aaaattataa tatggtatat tgcctcctg gtgtgtggct gcacacattt
 2640

5 tatcagggaa agttttttga tctaggattt attgctaact aactgaaaag agaagaaaaa
 2700

atatctttta tttatgatta taaaatagct ttttcttcga tataacagat tttttaagtc
 2760

10 attattttgt gccaatcagt tttctgaagt ttcccttaca caaaaggata gctttatttt
 2820

15 aaaatctaaa gtttctttta atagttaaaa atgtttcaga agaattataa aactttaaaa
 2880

ctgcaaggga tgttgaggt tagtactact ccctcaagat ttaaaaagct aaatatttta
 2940

20 agactgaaca tttatgtaa ttattaccag tgtgtttgtc atattttcca tggatatttg
 3000

ttcattacct ttttccattg aaaagttaca ttaaactttt catacacttg aattgatgag
 3060

25 ctacctaata taaaaatgag aaaaccaata tgcattttta agttttaact ttagagtta
 3120

30 taaagtcat atataccta gttaaagcac ttaagaaaat atggcatggt tgacttttag
 3180

ttcctagaga gtttttgttt ttgtttttgt tttttttga gacggagtct tgctatgtct
 3240

35 cccaggctgg agggcagtgg catgatctcg gctcactaca acttccacct cccgggttca
 3300

agcaattctc ctgcctcagc ctccagagta gctgggatta caggcgccca ccaccacacc
 3360

40 cggcagattt ttgtattttt ggtagagacg cggtttcatc atgtttggcc aggctggtct
 3420

45 cgaactcctg acctcaggtg atccgctgc cttggcctcc caaagtgttg ggattacagg
 3480

catgagccac tgcgcctggc cagctagaga gtttttaaag cagagctgag cacacactgg
 3540

50 atgcgtttga atgtgtttgt gtagtttgtt gtgaaattgt tacatttagc aggcagatcc
 3600

agaagcacta gtgaactgtc atcttggtgg ggttggctta aatttaattg actgtttaga
 3660

55 ttccatttct taattgattg gccagtatga aaagatgcca gtgcaagtaa ccatagtatc
 3720

ES 2 639 066 T3

aaaaaagtta aaaattattc aaagctatag tttatacatc aggtactgcc atttactgta
3780

5 aaccacctgc aagaaagtca ggaacaacta aattcacaag aactgtcctg ctaagaagtg
3840

tattaaagat ttccatTTTTg ttttactaat tgggaacatc ttaatgttta atatttaaac
3900

10 tattggatc atTTTTctaa tgtataatTT gtattactgg gatcaagtat gtacagtggT
3960

gatgctagta gaagTTtaag ccttggaat accactTTca tattTTcaga tgtcatggat
15 4020

ttaatgagta atTTatgTTT ttaaaattca gaatagTTaa tctctgatct aaaaccatca
4080

20 atctatgTTT tttacggtaa tcatgtaaT atTTcagtaa tataaactgt ttgaaaaggc
4140

tgctgcaggt aaactctata ctaggatcTT ggccaaataa tttacaattc acagaatatt
4200

25 ttattTTaagg tggTgctTTT tTTTTTgtc cttaaaactt gatTTTTctt aactTTattc
4260

atgatgcaa agtaaTgag gaaaaaaact caaaaccagt tgagtatcat tgcagacaaa
30 4320

actaccagta gtccatattg tTTaatatta agTTgaataa aataaTTTT atTTcagtca
4380

35 gagcctaaT cacattTTga ttgtctgaat tTTtgatact atTTTTaaaa tcatgctagt
4440

ggcggctggg cgtggtagct cacgcctgta atcccagcat tttgggaggc cgaagtgggt
4500

40 ggatcacgag gtcgggagtt cgagaccagc ttggccaaaa tggTgaaacc ccatctgtac
4560

taaaaactac aaaaattagc tgggcgcggT ggcaggTgcc tgtaatccca gctacctggg
45 4620

agtctgaggc aggagaattg cttgaaccct ggcgacagag gatgcagtga gccaagatgg
4680

50 tgccactgta ctccagactg ggcgacagag tgagactctg tctcaaaaaa aaaaaaaaaa
4740

tcatgctagt gccaagagct actaaattct taaaaccggc ccattggacc tgtacagata
55 4800

ES 2 639 066 T3

aaaaatagat tcagtgcata atcaaaatat gataatttta aaatcttaag tagaaaaata
 4860

5 aatcttgatg ttttaaattc ttacgaggat tcaatagtta atattgatga tctcccggct
 4920

ggggtgcagtg gctcacgcct gtaatcccag cagttctgga ggctgaggtg ggcgaatcac
 4980

10 ttcaggccag gagttcaaga ccagtctggg caacatggtg aaacctcgtt tctactaaaa
 5040

atacaaaaat tagccggggc tggttgca caacttgaat cccagctact caggaggcta
 5100

15 agaatcgc at gagcctagga ggcagagggt gcagagtgcc aagggctcac cactgcattc
 5160

20 cagcctgccc aacagagtga gacactgttt ctgaaaaaaaa aaaatatata tatatatata
 5220

tatatgtgtg tatatatata tgtatatata tatgacttcc tattaaaaac tttatcccag
 5280

25 tcggggggcag tggctcacgc ctgtaatccc aacactttgg gaggctgagg cagggtggatc
 5340

acctgaagtc cggagtttga gaccagcctg gccaacatgg tgaaacccca tctctactaa
 5400

30 aaatacaaaa cttagccag gtatgggtggc gggcacctgt aatcccagtt acttgggagg
 5460

ctgagggcagg agaatcgttt aaaccagga ggtggagggt gcagtgagct gagatcgtgc
 5520

cattgcactc tagcctgggc aacaagagta aaactccatc ttaaaggttt gtttgttttt
 5580

40 ttttaaatccg gaaacgaaga ggcgttgggc cgctattttc ttttctttc tttctttctt
 5640

tctttttttt ttttctgag acggagtcta gctctgctgc ccaggctgga gtacaatgac
 5700

45 acgatgttgg ctcaactgcaa cctccacctc ctgggttcaa gcgattctcc tgcctcagcc
 5760

tcccaagtac ctgggattac aggcacctgc cactacacct ggcgaatatt tgtttttttt
 5820

agtagagacg ggcttttacc atgttaggct ggtctcaaac tctgacctc aggtgatctg
 5880

55 cctgccttgg cctcccaaag tgctgggatt acaggtgcag gccaccacac ccggccttgg
 5940

ES 2 639 066 T3

gccactgttt tcaaagtgaa ttgtttgttg tatcgagtcc ttaagtatgg atatatatgt
 6000
 5 gaccctaatt aagaactacc agattggatc aactaatcat gtcagcaatg taaataactt
 6060
 tatttttcat attcaaaata aaaactttct tttattttctg gccctttat aaccagcatc
 6120
 10 tttttgcttt aaaaaatgac ctggccttgt attttttttag tcttaaacad aataaaaata
 6180
 tttttgttct aatttgcttt catgagtgaa gattattgac atcgttggta aattctagaa
 6240
 15 ttttgatttt gttttttaat ttgaagaaaa tctttgctat tattattttt tccaagtggg
 6300
 ctggcatttt aagaattagt gctaataacg taacttctaa atttgtcgta attggcatgt
 20 6360
 ttaatagcat atcaaaaaac attttaagcc tgtggattca tagacaaagc aatgagaaac
 6420
 25 attagtaaaa tataaatgga tattcctgat gcatttagga agctctcaat tgtctcttgc
 6480
 atagttcaag gaatgttttc tgaatttttt taatgctttt ttttttttg aaagaggaaa
 6540
 30 acatacatth ttaaatgtga ttatctaatt tttacaacac tgggctatta ggaataactt
 6600
 tttaaaaatt actgttctgt ataaatattt gaaattcaag tacagaaaat atctgaaaca
 35 6660
 aaaagcattg ttgtttggcc atgatacaag tgcactgtgg cagtgccgct tgctcaggac
 6720
 40 ccagccctgc agcccttctg tgtgtgctcc ctcgттаagt tcatttgctg ttattacaca
 6780
 cacaggcctt cctgtctggg cgttagaaaa gccgggcttc caagcactg ttgaacacag
 45 6840
 gattctgttg ttagtggtga tgttcaatga gttgtatttt aatatcaaa gattatataa
 6900
 taaagataat gtttgctttt cta
 50 6923
 <210> 84
 <211> 8646
 55 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

ES 2 639 066 T3

<400> 84
gatgtcccga gctgctatcc ccggctcggc ccgggcagcc gccttctgag cccccgacct
60

5 gaggegccga gccgccgccg ccgatgggc tgggcccgtg agcgtctccg cagtcgtagc
120

tccagccgcc gcgctcccag ccccggcagc ctccagcatca gcggcggcgg cggcggcggc
180

10 ggcgtcttcc gcatcgttcg ccgcagcgtc acccggagcc ctttgctctt tgcagaatgg
240

cccgttccg agacgagatg ccggcccgc acgggggag aggctccggg gcagccgccg
15 300

gggtggtcgt gggcagcggg ggcgggcgag gagccggggg cagccggcag ggcgggcagc
360

20 ccggggcgca aaggatgtac aagcagtcaa tggcgcagag agcgcggacc atggcactct
420

acaaccccat ccccgctccga cagaactgcc tcacgggtaa ccggtctctc ttcctcttca
480

25 gcgaagacaa cgtgggtgaga aaatacgcca aaaagatcac cgaatggcct ccctttgaat
540

atatgatttt agccaccatc atagcgaatt gcatcgtcct cgcactggag cagcatctgc
30 600

ctgatgatga caagaccccg atgtctgaac ggctggatga cacagaacca tacttcattg
660

35 gaatTTTTTg tttcgaggct ggaattaaaa tcattgccct tgggtttgcc ttccacaaag
720

gctcctactt gaggaatggc tggaatgtca tggactttgt ggtggtgcta acgggcatct
780

40 tggcgacagt tgggacggag tttgacctac ggacgctgag ggcagttcga gtgctgcggc
840

cgctcaagct ggtgtctgga atcccaagtt tacaagtcgt cctgaagtcg atcatgaagg
45 900

cgatgatccc tttgctgcag atcggcctcc tcctatTTTT tgcaatcctt atTTTTgcaa
960

50 tcataggggtt agaatTTTT atgggaaaat ttcataccac ctgctttgaa gaggggacag
1020

atgacattca gggtagtct ccggctccat gtgggacaga agagcccgcc cgcacctgcc
1080

55 ccaatgggac caaatgtcag ccctactggg aaggggccaa caacgggatc actcagttcg
1140

ES 2 639 066 T3

acaacatcct gtttgcagtg ctgactgttt tccagtgc at aacctggaa ggggtggactg
 1200

5 atctcctcta caatagcaac gatgcctcag ggaacacttg gaactggttg tacttcatcc
 1260

ccctcatcat catcggctcc ttttttatgc tgaaccttgt gctgggtgtg ctgtcagggg
 1320

10 agtttgccaa agaaagggaa cgggtggaga accggcgggc ttttctgaag ctgaggcggc
 1380

15 aacaacagat tgaacgtgag ctcaatgggt acatggagtg gatctcaaaa gcagaagagg
 1440

tgatcctcgc cgaggatgaa actgacgggg agcagaggca tccctttgat ggagctctgc
 1500

20 ggagaaccac cataaagaaa agcaagacag atttgctcaa ccccgagag gctgaggatc
 1560

agctggctga tatagcctct gtgggttctc ctttgcgccg agccagcatt aaaagtgcca
 1620

25 agctggagaa ctcgacctt tttcacaaaa aggagaggag gatgcgtttc tacatccgcc
 1680

30 gcatggtcaa aactcaggcc ttctactgga ctgtactcag tttggtagct ctcaacacgc
 1740

tgtgtgttgc tattgttcac tacaaccagc ccgagtggct ctccgacttc ctttactatg
 1800

35 cagaattcat tttcttagga ctctttatgt ccgaaatggt tataaaaatg tacgggcttg
 1860

ggacgcggcc ttacttccac tcttccttca actgctttga ctgtgggggt atcattggga
 1920

40 gcatcttoga ggtcatctgg gctgtcataa aacctggcac atcctttgga atcagcgtgt
 1980

tacgagccct caggttattg cgtattttca aagtcacaaa gtactgggca tctctcagaa
 2040

acctggtcgt ctctctctc aactccatga agtccatcat cagcctggtg tttctccttt
 2100

50 tcctgttcat tgtcgtcttc gcccttttgg gaatgcaact ctcggcggc cagttaatt
 2160

tcgatgaagg gactcctccc accaacttcg atacttttcc agcagcaata atgacggtgt
 2220

55 ttcagatcct gacgggcgaa gactggaacg aggtcatgta cgacgggatc aagtctcagg
 2280

ES 2 639 066 T3

ggggcggtgca gggcggcgatg gtgttctcca tctatttcat tgtactgacg ctctttggga
2340

5 actacaccct cctgaatgtg ttcttggcca tcgctgtgga caatctggcc aacgcccagg
2400

agctcaccaa ggtggaggcg gacgagcaag aggaagaaga agcagcgaac cagaaacttg
2460

10 ccctacagaa agccaaggag gtggcagaag tgagtcctct gtccgcggcc aacatgtcta
2520

tagctgtgaa agagcaacag aagaatcaaa agccagccaa gtccgtgtgg gagcagcggg
2580

15 ccagtgagat gcgaaagcag aacttgctgg ccagccggga ggcctgtat aacgaaatgg
2640

20 acccggacga gcgctggaag gctgcctaca cgcggcacct gcggccagac atgaagacgc
2700

acttggaccg gccgctggtg gtggaccgc aggagaaccg caacaacaac accaacaaga
2760

25 gccgggcggc cgagcccacc gtggaccagc gcctcggcca gcagcgcgcc gaggacttcc
2820

tcaggaaaca ggcccgtac cacgatcggg cccgggacc cagcggctcg gcgggcctgg
2880

30 acgcacggag gccctgggcg ggaagccagg aggccgagct gagccgggag ggaccctacg
2940

35 gccgcgagtc ggaccaccac gcccgggagg gcagcctgga gcaaccggg ttctgggagg
3000

gcgaggccga gcgaggcaag gccggggacc cccaccggag gcacgtgcac cggcaggggg
3060

40 gcagcagggg gagccgcagc gggccccgc gcacgggccc ggacggggag catcgacgtc
3120

atcgcgcgca ccgcaggccc ggggaggagg gtccggagga caaggcggag cggagggcgc
3180

45 ggcaccgcga gggcagccgg ccggccccgg gcggcgaggg cgagggcgag ggccccgacg
3240

50 ggggcgagcg caggagaagg caccggcatg gcgctccagc cacgtacgag ggggacgcgc
3300

55 ggagggagga caaggagcgg aggcacgga ggaggaaaga gaaccagggc tccggggtcc
3360

ES 2 639 066 T3

ctgtgtcggg ccccaacctg tcaaccaccc ggccaatcca gcaggacctg ggccgccaag
 3420

5 accaccccct ggagaggat attgacaaca tgaagaacaa caagctggcc accgcggagt
 3480

cggccgctcc ccacggcagc cttggccacg ccggcctgcc ccagagccca gccaaagatgg
 3540

10 gaaacagcac cgaccccggc cccatgctgg ccatccctgc catggccacc aacccccaga
 3600

acgccgccag ccgccggacg cccaacaacc cggggaaccc atccaatccc ggccccccca
 3660

15 agacccccga gaatagcctt atcgtcacca accccagcgg caccagacc aattcagcta
 3720

20 agactgccag gaaacccgac cacaccacag tggacatccc ccagcctgc ccaccccccc
 3780

tcaaccacac cgtcgtacaa gtgaacaaaa acgccaaccc agaccactg ccaaaaaaag
 3840

25 aggaagagaa gaaggaggag gaggaagacg accgtgggga agacggccct aagccaatgc
 3900

ctccctatag ctccatgttc atcctgtcca cgaccaaccc ccttcgccgc ctgtgccatt
 3960

30 acatcctgaa cctgcgctac tttgagatgt gcatectcat ggtcattgcc atgagcagca
 4020

tcgccctggc cgccgaggac cctgtgcagc ccaacgcacc tcggaacaac gtgctgcat
 4080

35 actttgacta cgtttttaca ggcgtcttta cttttgagat ggtgatcaag atgattgacc
 4140

40 tggggctcgt cctgcatcag ggtgcctact tccgtgacct ctggaatatt ctcgacttca
 4200

tagtggtcag tggggccctg gtagcctttg cttcactgg caatagcaaa ggaaaagaca
 4260

45 tcaacacgat taaatccctc cgagtccctc gggtgctacg acctcttaa accatcaagc
 4320

ggctgccaaa gctcaaggct gtgtttgact gtgtggtgaa ctacttaaa aacgtcttca
 4380

acatectcat cgtctacatg ctattcatgt tcatcttcgc cgtggggct gtgcagctct
 4440

55 tcaaggggaa attcttccac tgcaactgac agtccaaaga gtttgagaaa gattgtcgag
 4500

ES 2 639 066 T3

gcaaatacct cctctacgag aagaatgagg tgaaggcgcg agaccgggag tggagaagt
4560

5 atgaattcca ttacgacaat gtgctgtggg ctctgctgac cctcttcacc gtgtccacgg
4620

gagaaggctg gccacaggtc ctcaagcatt cgggtggacgc cacctttgag aaccagggcc
4680

10 ccagccccgg gtaccgcatg gagatgtcca ttttctacgt cgtctacttt gtgggtgttc
4740

ccttcttctt tgtcaatata tttgtggcct tgatcatcat caccttcag gagcaagggg
4800

15 acaagatgat ggaggaatac agcctggaga aaaatgagag ggctgcatt gatttcgcca
4860

20 tcagcgccaa gccgctgacc cgacacatgc cgcagaaca gcagagcttc cagtaccgca
4920

tgtggcagtt cgtgggtgtct ccgcctttcg agtacacgat catggccatg atcgccctca
4980

25 acaccatcgt gcttatgatg aagttctatg gggcttctgt tgcttatgaa aatgccctgc
5040

gggtgttcaa catcgtcttc acctccctct tctctctgga atgtgtgctg aaagtcatgg
5100

30 cttttgggat tctgaattat ttccgcatg cctggaacat cttcgacttt gtgactgttc
5160

tgggcagcat caccgatata ctctgtgactg agtttgggaa tccgaataac ttcatacaacc
5220

35 tgagctttct ccgcctcttc cgagctgccc ggctcatcaa acttctccgt cagggttaca
5280

40 ccatccgcat tcttctctgg acctttgtgc agtccttcaa ggcctgcct tatgtctgtc
5340

tgctgatcgc catgctcttc ttcattatg ccatcattgg gatgcaggtg tttgtaaca
5400

45 ttggcatcga cgtggaggac gaggacagtg atgaagatga gttccaaatc actgagcaca
5460

ataacttccg gaccttcttc caggccctca tgcttctctt ccggagtgcc accggggaag
5520

50 cttggcaciaa catcatgctt tcctgcctca gcgggaaacc gtgtgataag aactctggca
5580

55 tcctgactcg agagtgtggc aatgaatttg cttattttta ctttgtttcc ttcattctcc
5640

ES 2 639 066 T3

tctgctcggtt tctgatgctg aatctctttg tgcgctcat catggacaac tttgagtacc
5700

5 tcacccgaga ctctccatc ctgggcccc accacctgga tgagtacgtg cgtgtctggg
5760

ccgagtatga ccccgagct tggggccgca tgccttacct ggacatgtat cagatgctga
5820

10 gacacatgtc tccgcccctg ggtctgggga agaagtgtcc ggccagagtg gcttacaagc
5880

ggcttctgcg gatggacctg cccgtcgcag atgacaacac cgtccacttc aattccaccc
5940

15 tcatggctct gatccgcaca gccctggaca tcaagattgc caagggagga gccgacaaac
6000

20 agcagatgga cgctgagctg cggaaggaga tgatggcgat ttggcccaat ctgtcccaga
6060

agacgctaga cctgctggtc acacctcaca agtccacgga cctcacctg ggaagatct
6120

25 acgcagccat gatgatcatg gagtactacc ggcagagcaa ggccaagaag ctgcaggcca
6180

tgcgcgagga gcaggaccgg acaccctca tgttccagcg catggagccc cgtccccaa
6240

30 cgcaggaagg gggacctggc cagaacgcc tcccctccac ccagctggac ccaggaggag
6300

ccctgatggc tcacgaaagc ggcctcaagg agagcccgtc ctgggtgacc cagcgtgccc
6360

35 aggagatggt ccagaagacg ggcacatgga gtccggaaca aggccccct accgacatgc
6420

40 ccaacagcca gcctaactct cagtccgtgg agatgcgaga gatgggcaga gatggctact
6480

ccgacagcga gcactacctc cccatggaag gccagggccg ggctgcctcc atgccccgcc
6540

45 tccctgcaga gaaccagagg agaaggggcc ggccacgtgg gaataacctc agtaccatct
6600

cagacaccag ccccatgaag cgttcagcct ccgtgctggg cccaaggcc cgacgcctgg
6660

50 acgattactc gctggagcgg gtccccgccg aggagaacca gcggcaccac cagcggcgcc
6720

55 gcgaccgcag ccaccgcgcc tctgagcgt ccctgggccc ctacaccgat gtggacacag
6780

ES 2 639 066 T3

gcttggggac agacctgagc atgaccaccc aatccgggga cctgccgtcg aaggagcggg
6840

5 accaggagcg gggccggccc aaggatcggg agcatcgaca gcaccaccac caccaccacc
6900

accaccacca tccccgccc cccgacaagg accgctatgc ccaggaacgg ccggaccacg
6960

10 gccggggcacg ggctcgggac cagcgtggt cccgctcgcc cagcgagggc cgagagcaca
7020

tggcgcaccg gcagggcagt agttccgtaa gtggaagccc agccccctca acatctggta
15 7080

ccagcaactcc gcggcggggc cgccgccagc tccccagac ccctccacc ccccggccac
7140

20 acgtgtccta ttcccctgtg atccgtaagg ccggcggctc ggggcccccg cagcagcagc
7200

agcagcagca gcagcagcag cagcagcagg cggcggccag gccgggcccg gcggccacca
7260

25 gcggccctcg gaggtacca ggccccacgg ccgagcctct ggccggagat cggccgcca
7320

cggggggcca cagcagcggc cgctcgcca ggatggagag gcgggtcca ggccccggcc
30 7380

ggagcagtc ccccagggc tgtcgacacg gcggggcccg gtggccggca tctggcccgc
7440

35 acgtgtccga ggggcccccg ggtccccggc accatggcta ctaccggggc tccgactacg
7500

acgaggccga tggcccgggc agcgggggcg gcgaggaggc catggccggg gcctacgacg
7560

40 cgccaccccc cgtacgacac gcgtcctcgg gcgccaccgg gcgctcgccc aggactcccc
7620

gggcctcggg cccggcctgc gcctcgcctt ctcggcacgg ccggcgactc cccaacggct
45 7680

actaccggc gcacggactg gccaggcccc gcgggcccgg ctccaggaag ggcctgcacg
7740

50 aaccctacag cgagagtgac gatgattggt gctaagcccc gcgaggtgg cggccgcccg
7800

gccccccacg caccaccgc acacaccca cccgaggagc cgcgcagagg ccgcgggggc
7860

55 ccagcacaga gggcccggga gagggccagc cgggagaccc cagactctgg agaggccagg
7920

ES 2 639 066 T3

gctgggcccac aagggtgtcc cgcagagacc ctcggccaaa agagaccctc ctgggcagcc
7980

5 acggcgcccc ccaaccagcc ccgatcccc caccacgac aggggctctc ggggtggagg
8040

cagggagcag acaaaccaca cagccaaggg atttgaatta actcagccat ttttgagaa
8100

10 ctttggggaa catgaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaacattttt aaaagaaaaa
8160

15 acggggagaa aaaaatagct tctattgatg agttttatca tctcaattga atctttcctt
8220

tcctgatga agacagctgg tggccgagtg cggcaaagaa gccagaagga accagaatcc
8280

20 cagtgcccta caccaccac cagacacact cacaccaca cacgttctca gacacacaca
8340

agagtgcttg ccggttatac caaacctac tattactgcc tgcagaaatc aatttaaaaa
8400

25 aataataata acaataaaca attttaaaaa ggacaaaaaa attaatgatt gagaaaagag
8460

30 gcattttttt ctgacatttg gtcctgcttg aaacaacaaa agaagaagaa aaaccacca
8520

tcaccaccga ttcctttgct tcttttttcc ttttttctta cttgtttga aaaccgtggg
8580

35 cttgggactg tgaattattg catgacattc aaaaagaaaa aaaaaataaa aaaaagtga
8640

atcaaa
8646

40

<210> 85
<211> 7242
<212> ADN

45 <213> Homo sapiens

<400> 85
gaaaaagggt gaaagagaaa cttggcgacc tcccggagga gttcggaag cgaccaggag
60

50 cgtgttgcca tcgtcctcac ccggcaccac attccaccac agagtcggga tttcgtcgtt
120

gatcgtgatg ggggtgctttt atttttctct ttgattttca aaaaatgtct atgtgactgt
55 180

ES 2 639 066 T3

ccctatctta aggggaagtt gaaagtgggg gcgggggtgc tcaatgagaa acgttgcctt
240

5 gtgtgtagtt gtttgagca cactgcaaat tatattggca tctctttcca aaagtcactt
300

tgattcaact tcgatagctt tctcgtaa at ggcacgttta ggtggtgaga ggtggatgag
360

10 gaaacaggca ccagtgcagc tgatttgacc tccagtggga tagatacgat tagcaccagg
420

atcgtgtctc attttgaacc cagatctgaa cagaattaag acgaacgagc tttcacaatt
480

15 gcagcagatg aagatccatt ggtaaattga tcaggat ttt tggcctacce tccaaagaaa
540

20 aggagcggaa agaatgtcgg agcgggccgc ggatgacgtc aggggggagc cgcgccgcgc
600

ggcggcggcg gcgggaggag cagcggccgc ggccgcccg cagcagcagc agcagcagca
660

25 gcagcagcag ccgccgcctc cgcagcccca gcggcagcag caccgccac cgcgccacg
720

gcgcacacgg ccggaggacg gcgggcccg cgccgcctcc acctcggccg ccgcaatggc
780

30 gacggtcggg gagcgcaggc ctctgccag tcttgaagtg atgctgggac agtcgtggaa
840

tctgtgggtt gaggcttcca aacttcctgg gaaggacggg acagaattgg acgaaagttt
900

35 caaggagttt gggaaaaacc gcgaagtc at ggggctctgt cgggaagaca tgccaatatt
960

40 tggtttctgt ccagcccatg atgatttcta cttggtggtg tgtaacgact gtaatcaggt
1020

tgtcaaaccg caggcatttc aatcacatta tgaaagaaga catagctcat ccagcaagcc
1080

45 gcctttggcc gttcctcca cttcagtatt ttccttcttc ctttctctgt ccaaagcaa
1140

aggaggcagt gcaagtggaa gcaaccgttc ttccagtgga ggtgttctta gcgcaccc
1200

50 atcaagttcc aagttgttga aatcacccaa agagaaactg cagctcaggg ggaacaccag
1260

55 gccaatgcat ccattcagc aaagtagagt tccccatggt agaatcatga caccctctgt
1320

ES 2 639 066 T3

gaaagtggaa aagattcatc cgaaaatgga tggcacacta ctgaaatctg cgggtggggcc
1380

5 aacctgtcct gctactgtga gttccttagt caagcctggc cttactgcc cctcaatacc
1440

aaagccaacc ttgccttcac ctggacagat tctgaatggc aaagggcttc ctgcaccgcc
1500

10 cactctggaa aagaaacctg aagacaattc caataatagg aaatttttaa ataagagatt
1560

atcagaaaga gagtttgatc ctgacatcca ctgtgggggtt attgatctcg acaccaagaa
1620

15 gccctgcacc cggctcttga catgcaagac acattcctta acccagcgca gggctgtcca
1680

gggtagaaga aaacgatttg atgtgttatt agccgagcac aaaaacaaaa ccagggaaaa
1740

20 ggaattgatt cgccatccgg actctcagca accaccgcag cctctcaggg acccgcattc
1800

25 cgcccctcct agaacgtcac aggagccgca caaaaccct cacggagtga ttccttccga
1860

atcaaagcct tttgtagcta gtaaacctaa acctcacacc cccagtcttc caaggcctcc
1920

30 aggctgccct gctcagcaag gtgggagtgc cccattgac cctcctccag tccatgaatc
1980

tccacaccct ccctgcctg ccaactgagcc agcttctcgg ttatccagtg aggagggcga
2040

35 aggcgatgac aaagaagagt ctgttgaaaa actggactgt cattattcag gtcattcatcc
2100

40 tcagccagca tctttttgca catttgggag ccggcagata ggaagaggct attacgtgtt
2160

tgactccagg tggaatcgac ttcgctgcmc cctcaacctc atgggtggaga agcatctgaa
2220

45 tgcacagcta tggagaaaa tcccaccagt gcccagtacc acctcacca tctccacagc
2280

tattcctcac cggacaaact ctgtgccgac atcacaatgt ggagtcagct atctggcagc
2340

50 agccaccgtc tctacatccc cagtctgct ctcatctacc tgcattctcc caaatagcaa
2400

55 atcggtagca gctcatggaa ccacactaaa tgcacagcct gctgcttcag gggcgatgga
2460

ES 2 639 066 T3

tcctgtgtgc agtatgcaat ccagacaagt gtcctcttca tcctcatccc cttccacgcc
 2520
 5 ctctggcctt tcctcgggtc cttcctcccc catgtccagg aaacctcaga aattgaaatc
 2580
 cagcaaactt ttgaggccca aggagtcttc tggtaacagc actaactgtc aaaatgccag
 2640
 10 tagcagtacc agtggcggct caggaaagaa acgcaaaaac agttccccac tgttggttca
 2700
 ctcttcctcc tcctcttctt cctcctcctc ttctttctcat tccatggagt cttttaggaa
 2760
 15 aaactgtgtg gctcactctg ggcctcccta cccctcaacg gtaacatctt cccatagcat
 2820
 20 cggcctcaac tgtgtgacga ataaagcaaa tgcggtgaac gtccggcatg accagtcagg
 2880
 gaggggcccc cccaccggga gccctgctga atccatcaag aggatgagtg tgatggtgaa
 2940
 25 cagcagtgat tctactcttt ctcttgggcc attcattcac cagtccaatg aactgcctgt
 3000
 caactcccac ggcagttttt cccactcaca cactcctcta gacaaactca taggaaagaa
 3060
 30 aagaaagtgc tcaccagct cgagcagcat caacaacagc agcagcaaac ccacaaaggt
 3120
 tgccaaagtg ccagccgtga acaatgtcca catgaaacac acaggcacca tcccaggggc
 3180
 35 acaaggactg atgaacagtt cctccttca tcagccaaag gcacgtccct gacagctgaa
 3240
 40 aatagcacgg ggaggaataa tgcggacact tttgaggaca agttacacct ccaactcagca
 3300
 ctctggactc cacgatgcct ttgagtctgt tttcccaacc tcctgtgggc ctcaagggtg
 3360
 45 gaaacctgcc gggctggtgt tttaacgagg atttccctga agctatgtct ctagcagtga
 3420
 gtactcataa aggacactgg atcaagttca gccaccgaat tgcttttatc agtggttaaag
 3480
 50 tggctctgaac tgcttgctac caatctgtga gaagtttttg ttttgtttt gttttttaac
 3540
 55 ttgcagtata tcacagagcc actcttcaag tagattggct gggcaaaaga atgttttggc
 3600

ES 2 639 066 T3

aagagcgtta ctgtagacct ttctccctcc ttccttttac taccatTTTT ttttaacact
 3660

5 gtcactctgta ggtcactctc cagcagttag gcaccttaac tggagaccag aaaccttcca
 3720

10 gagaacacag ggctgcatcc cgagcaaccc tctgaagaag ggaattaggc ttttagatTTT
 3780

gatagcaatg ttccaggaat gaaatataga tgtttagccca agacaccatg acaaaaatagc
 3840

15 ccagcctTTT gagagtaatt tgggaaaaga agctgtcaga agtttctaac ttacaaactg
 3900

gtttgaaatt tttgatgccc agacagcaag tataaatcat tttggaggct tacttttcat
 3960

20 gatacaaaag caattctgtg tgattTTTT ttttaagaag aaagaaaatg caagctagtt
 4020

ttgagaaagg aaggccaaat tgggtcgggg gaggggtggga gtgaggaagt taaaatcact
 4080

25 atagggagaa aaaactTTTT tcaagatttc caaagagatg aaattttctt aatcctTTTa
 4140

agttttcata gtaaacagta tggcagattg ggttggttgt cctacctggt ctattTTTTa
 4200

30 aagtcacctt ttaaagtgac attattagat aactttaaat gttccaagg cactctctac
 4260

35 attacccttg tttttctctt tggatactgt cctgggacta agtgtagatt tctgcttcaa
 4320

gcacttctgg cattgtgtgt ttttgtatgc actccccttc atgccacttc agatgtttat
 4380

40 ttggatgtgg ttggggacga gagcagacac caaggaaagg gagttggaga gaatgtaagt
 4440

cctgacctga aggtcttttg tgatgcatgt ataggattgc cctgacacac accctccttt
 4500

45 cttgggatta taccagccat cttcctgaga gttttggagc cctctaggat attttttcta
 4560

50 gtaccccacc cccaccct aaagaaagac cttaatatgt taaaacagca ttgcttggag
 4620

aaggtgtcat tgaattccgg gacgagccgg agcctttaa tgggtgcttc caccactaca
 4680

55 ggctcctgac acgagtaaca ggcactgttg cttagaagaa cacacgaagt tgccgaacac
 4740

ES 2 639 066 T3

agggtaaaat ttccaaggcg ctgatcgttg ccctggccag ggctgatga gagccagtca
 4800

5 gtacattctt tttttcctac agttcttggg tttcaaactt cagtttcagg gaatttcaag
 4860

tcaacaacag gtagaatgaa taaacttggg taccagccta ataatgtgaa ttgctacaga
 4920

10 attattctta ttatgtaaga aaacaaaaac tttatgcaga tacttttagct ataaattgat
 4980

15 gtaaaatact gattttttta aaggaaggag agaacagtat cttgttcaat tattatgcaa
 5040

tcaatcagta aatgttttta aaatgatact acaggagagc ttagtaagga gagggcatgg
 5100

20 atgggccagt ttggcatagt tgggagaaat cagtctgggt tccatcccag tcggggaaga
 5160

gagagggtgag agggaatcag aacgtaccta gttgattcct tggtgacaag tgcaatgggg
 5220

25 tatgggtaga atttattttc agagccaaga ggacttgatg gttataaata aagttgcctt
 5280

tagcaatgga atttacagat cgatcatggt gttccgaaag atgtgaatag gatccacaat
 5340

30 aacaagttga ttcagactaa tgtagatatt tagattagca agtattgaac atttgatttc
 5400

35 ttagactgag gttttaaatg aatttcatta tttctcccgg taatacacag agcatcggga
 5460

ttaggaaatt agccattttg gattctgtct gccacaaaca gacctattct aaacagtgct
 5520

40 attaaatfff agactgttgt tcaaatattt tattttctcc taaactactt tttatggtga
 5580

tgaataatta agaccattta aaacacggga gtacaagtat tttttgaaat taaattaact
 5640

tgcaaaaacc aaatttgcag tggttgggtt gtttctagac agactttggt atcaatttaa
 5700

50 aaccaagata atttttatat tctttccaat agaatttcat gacaactcct gcagttttct
 5760

taacctacaa aaaaaaaaaa aaagtgctgc aatgatgaac aaagaattat acaaaaccta
 5820

55 cttttgtatc tttatfffgg aatttcttgt tctattataa atatggaagt atccctatff
 5880

ES 2 639 066 T3

cagaagacat attttgtaa aaatgaattg tacatattta aatatgtatt tttgcacagg
5940

5 tctttttttc tgatatacctg ttttggtaca attgagatca tctagtattt atttattaat
6000

taataaaaagt aaataccttt ttataatttg aagtggttca ctgccaagcc aatagttcta
6060

10 gaacctgcct cctttacagt ttttaaggat gcctctgttc tgtgaaaagt ctttgtcct
6120

15 ttttagtgtct cgggagtgga ttcatacaga tgaagtgggc attgcttctt cctggttgcc
6180

tggtttcccg atagactaca tgtaactaag tgacacactg cttttctttt gttagtattt
6240

20 tatgtgtggg agtatgtgac tgcgtgtgtg tgtgcctgtg cgtgtgtgtg tatactcagc
6300

acatgtatgt tactatgtga tgtggtttaa aactaatgga aaaaactgaa agtgcctgaa
6360

25 actagtttta agcttagaca gaatctcttt aaaaagactt gaatgttcag ttgaactttt
6420

ggagtttgct ttttccacct aaatattggt tctaaaattt taggggcgga gttgaaaacc
30 6480

accaatgctg gtaattttat aaggatattt aaaattaaga cctcttggtt catagtaatt
6540

35 caattgggta tggattgcct ggtggcacca agggttacag atctttttgt cagccagcaa
6600

cttacacgat gtgtccgttt tgttattcac tcatgaaata caatttaaaa tatttaaaat
6660

40 attttgtatt ccaaaaatat aatacaaaga agtacctctg agaacattga aaaaaatgta
6720

taatttgaaa aatgtaactt ataagggcag ctgtcttcct gcaagagttc tgttgccaag
45 6780

gaatttctta atgtcgctca ttctgtccag ggggtttggg gcgattgggc tttgaaaaaa
6840

50 tattcttaaa agtttgttta gcagaaaata atcactttta cattttgtgc aaaacatttt
6900

acattttcag ataatttaaa tgagcactac atactgtcag tgtgaatgta gggccttgaa
6960

55 agcattttgc tttttttttt tttttttttt ttttgagctt gttataaaa gcaatctcct
7020

ES 2 639 066 T3

gtgttaaaaa cgtgtgaata gtttgataat ttgtacacat aatcaagagc atctcagctg
7080

5 gactttgtgt tggctgctgt atagaacatg aacaaatgtc aagggataga aaattacttt
7140

ggatatttaa aagagaagaa atatatagtc tatttgTTTT gtaacaagtt tctgtaaata
7200

10 aaataattta tactatttat aagaaaaaaaa aaaaaaaaaa aa
7242

15 <210> 86
<211> 2300
<212> ADN
<213> Homo sapiens

20 <400> 86
ggccaggcaa gcttgaatcc tgtccctgcc atctcgccac tgcagctcgg gtccagaaag
60

25 gcaccatttt gtcgcggtg cccgctctcc cagggggagg agggatcttt tttgcatttt
120

ggagcggctg ccaaggaggg gaacctgttg ggcattctcc cagaccgct tgtgagcgcc
180

30 tccggggcgg gcgggaggga ccagaccct cggggcacgg cgtatcttgg caccggagg
240

cagcggaggc aggcgcagca tcctcgctgg gaactggagc tggagtgagc gcaccgctg
300

35 ggaggagccg ccgcagcctc gcagaaccg agtggaggag gtgacagctc cattgccggg
360

40 tttttatttt ttttctctcc gcctcccgt ctctctctca ggctcggacc atggtgcagt
420

cccactggct cccctgcccc cctctctgt gagactggct gcggggagg atcatggata
480

45 cttgtctgcc ggcttctggt tcccacgcaa gtaagcctgc tgtcaatgga ggaggacatt
540

gatacccgca aatcaacaa cagtttctctg cgcgaccaca gctatgagc cgaagctgac
600

50 attatctcta cggtagaatt caaccacag ggagaattac tagcgacagg ggacaagggg
660

55 ggtcggggtg taatatttca acgagagcag gagagtaaaa atcaggttca tcgtaggggt
720

ES 2 639 066 T3

gaatacaatg tttacagcac attccagagc catgaaccgc agttcgatta cctgaagagt
780

5 ttagaaatag aagaaaaaat caataaaata agatggctcc cccagcagaa tgcagcttac
840

tttcttctgt ctactaatga taaaactgtg aagctgtgga aagtcagcga gcgtgataag
900

10 aggccagaag gctacaatct gaaagatgag gagggccggc tccgggatcc tgccaccatc
960

acaaccctgc gggtgctgt cctgagacc atggacctga tggaggagc caccaccagc
1020

15 agagtatttg ccaacgcaca cacatatcac atcaactcca tatctgtcaa cagcgactat
1080

gaaacctaca tgtccgctga tgacctgagg attaacctat ggaactttga aataaccaat
20 1140

caaagtttta atattgtgga cattaagcca gccaacatgg aggagctcac ggaggtgatc
1200

25 acagcagccg agttccacc ccatcattgc aacaccttcg tgtacagcag cagcaaaggg
1260

acaatccggc tgtgtgacat gcgggcatct gccctgtgtg acaggcacac caaatTTTTT
1320

30 gaagagccgg aagatccaag caacagatca ttttctctg aaattatctc ttcgatttcg
1380

gatgtgaagt tcagccacag tgggaggtat atcatgacca gggactactt gaccgtcaaa
35 1440

gtctgggatc tcaacatgga aaaccgccc atcgagactt accaggttca tgactacctc
1500

40 cgcagcaagc tgtgttcct ctatgaaaat gactgcattt ttgataaatt tgagtgtgtg
1560

tggaatgggt cagacagtgt catcatgaca ggctcctaca acaacttctt caggatgttc
1620

45 gacagaaaca ccaagcgtga tgtgaccctt gaggcttcga gggaaaacag caagccccgg
1680

gctatcctca aaccgcaaa agtgtgtgtg gggggcaagc ggagaaaaga cgagatcagt
50 1740

gtcgacagtc tggactttag caaaaagatc ttgcatacag cttggcatcc ttcagaaaaat
1800

55 attatagcag tggcggctac aaataaccta tatatattcc aggacaaggt taactaggtg
1860

ES 2 639 066 T3

gacaagttat tacttaataa tctcacatac tgaatactag tcaaacaagt ttttaaatgt
 1920
 5
 ttctttgggt cttcatttga tgcattgact ttaatttccc tatacaggaa atgattggaa
 1980
 tagaattaa aggagtccaa cattcccagc tccccagttc taagaaactt ttgtcaaacc
 2040
 10
 caataggttt gggacacttc tgtttagaat tgaaagctgc cagctaacag taattcttcc
 2100
 atagttgact tgaacttctg atgcttttat tgcccagttt tctctgggtg gtccagtgtt
 2160
 15
 ttgttcctag gtgtctgctg cgataaaatg aggttgtctg tagtatttaa ggagaaaaga
 2220
 20
 gataagtttt ttttaattaa gcaattccat ttgattgaaa aaaatcaaca aaaaataaac
 2280
 accgtttact cttagacaaa
 2300
 25
 <210> 87
 <211> 1921
 30 <212> ADN
 <213> Homo sapiens
 <400> 87
 35 ggcggaagtg acattatcaa cgcgcgccag gggttcagtg aggtcgggca ggttcgctgt
 60
 ggcgggcgcc tgggccgccc gctgtttaac ttcgcttccg ctggcccata gtgatctttg
 120
 40 cagtgacca gcatcactgt ttcttggcgt gtgaagataa cccaaggaat tgaggaagtt
 180
 gctgagaaga gtgtgctgga gatgctctag gaaaaaattg aatagtgaga cgagttccag
 240
 45 cgcaagggtt tctggtttgc caagaagaaa gtgaacatca tggatcagaa caacagcctg
 300
 ccaccttacg ctcagggtt ggcctcccct cagggtgcca tgactcccgg aatccctatc
 360
 50 tttagtccaa tgatgcctta tggcactgga ctgacccac agcctattca gaacaccaat
 420
 agtctgtcta ttttgaaga gcaacaaagg cagcagcagc aacaacaaca gcagcagcag
 480
 55

ES 2 639 066 T3

cagcagcagc agcaacagca acagcagcag cagcagcagc agcagcagca gcagcagcag
540

5 cagcagcagc agcagcagca acaggcagtg gcagctgcag ccgttcagca gtcaacgtcc
600

cagcaggcaa cacagggaac ctcaggccag gcaccacagc tcttccactc acagactctc
660

10 acaactgcac ccttgccggg caccactcca ctgtatccct ccccatgac tcccatgacc
720

cccatactc ctgccacgcc agcttcggag agttctggga ttgtaccgca gctgcaaaat
780

15 attgtatcca cagtgaatct tggttgtaaa cttgacctaa agaccattgc acttcgtgcc
840

cgaaacgccg aatataatcc caagcggttt gctgoggtaa tcatgaggat aagagagcca
900

20 cgaaccacgg cactgatttt cagttctggg aaaatgggtg gcacaggagc caagagtga
960

25 gaacagtcca gactggcagc aagaaaatat gctagagttg tacagaagtt gggttttcca
1020

gctaagttct tggacttcaa gattcagaat atgggtggga gctgtgatgt gaagtttct
1080

30 ataaggttag aaggccttgt gctcaccac caacaattta gtagttatga gccagagtta
1140

35 tttcctggtt taatctacag aatgatcaaa cccagaattg ttctccttat ttttgtttct
1200

ggaaaagttg tattaacagg tgctaaagtc agagcagaaa tttatgaagc atttgaaaac
1260

40 atctacccta ttctaaaggg attcaggaag acgacgtaat ggctctcatg tacccttgcc
1320

tccccaccc ccttcttttt ttttttttaa acaaatcagt ttgttttggt acctttaa
1380

45 ggtggtggtg tgagaagatg gatggtgagt tgcaggggtg ggcaccaggt gatgcccttc
1440

50 tgtaagtgcc caccgcggga tgccgggaag gggcattatt tgtgactga gaacaccgcg
1500

cagcgtgact gtgagttgct cataccgtgc tgctatctgg gcagcgtgc ccatttattt
1560

55 atatgtagat tttaaact gctggtgaca agttggtttg agggagaaaa ctttaagtgt
1620

ES 2 639 066 T3

taaagccacc tctataattg attggacttt ttaattttta tgtttttccc catgaaccac
1680

5 agtttttata tttctaccag aaaagtaaaa atctttttta aaagtgttgt ttttctaatt
1740

tataactcct aggggttatt tctgtgccag acacattcca cctctccagt attgcaggac
1800

10 agaatatatg tgtaaatgaa aatgaatggc tgtacatatt tttttctttc ttcagagtac
1860

tctgtacaat aatgcagtt tataaaaagtg ttagattggt gttaaaaaaa aaaaaaaaaa
15 1920

a
1921

20

<210> 88
<211> 10661
<212> ADN
<213> Homo sapiens

25

<400> 88
cgagatcccg gggagccagc ttgctgggag agcgggacgg tccggagcaa gccagagggc
60

30 agaggaggcg acagagggaa aaagggccga gctagccgct ccagtgctgt acaggagccg
120

aagggacgca ccacgccagc cccagcccgg ctccagcgac agccaacgcc tcttgcagcg
180

35 cgggcgcttc gaagccgccc cccggagctg ccctttcctc ttcggtgaag tttttaaag
240

ctgctaaaga ctcggaggaa gcaaggaaag tgcttggtag gactgacggc tgcctttgtc
40 300

ctcctcctct ccaccccgcc tccccccacc ctgccttccc ccctcccc gtcttctctc
360

45 ccgcagctgc ctcagtcggc tactctcagc caacccccct caccaccctt ctccccaccc
420

gcccccccg ccccgtcggc ccagcgtgc cagcccagat ttgcagagag gtaactccct
480

50 ttggctgcga gggggcgagc tagctgcaca ttgcaaagaa ggctcttagg agccaggcga
540

ctggggagcg gcttcagcac tgcagccagc acccgctgg ttaggctgca cgcgagagaga
55 600

ES 2 639 066 T3

accctctggt ttccccact ctctctccac ctcctcctgc cttccccacc ccgagtgcgg
660

5 agccagagat caaaagatga aaaggcagtc aggtcttcag tagccaaaaa acaaaacaaa
720

caaaaacaaa aaagccgaaa taaaagaaaa agataataac tcagttctta tttgcaccta
780

10 cttcagtgga cactgaatth ggaaggtgga ggatthttgtt thttthcttht aagatctggg
840

catctthttga atctaccctt caagtattaa gagacagact gtgagcctag cagggcagat
900

15 cttgtccacc gtgtgtcttc ttctgcacga gactthtgagg ctgtcagage gctthtttgcg
960

20 tggthtgcctc cgcaagthtc cttctctgga gctthcccgca ggtgggcage tagctgcage
1020

gactaccgca tcatcacage ctgthtgaact cttctgagca agagaagggg aggcggggta
1080

25 agggaagtag gtggaagatt cagccaagct caaggatgga agtgcagtta gggctgggaa
1140

gggtctacc tcggccgccc tccaagacct accgaggagc thtccagaat ctgthccaga
1200

30 gcgtgcgcga agtgatccag aaccggggcc ccaggcacc agaggccgcg agcgcagcac
1260

ctcccgccgc cagthttgctg ctgctgcage agcagcagca gcagcagcag cagcagcagc
1320

35 agcagcagca gcagcagcag cagcagcagc agcaagagac tagccccagg cagcagcagc
1380

40 agcagcaggg tgaggatggt tctccccaag cccatcgtag aggccccaca ggctacctgg
1440

tcctggatga ggaacagcaa ccttcacage cgcagtcggc cctggagtgc cccccgaga
1500

45 gaggttgcgt cccagagcct ggagccgccc tggccgcccag caaggggctg ccgcagcagc
1560

tgccagcacc tccggacgag gatgactcag ctgccccatc cacgttgtcc ctgctggggc
1620

ccactthccc cggcttaage agctgctccg ctgaccttaa agacatcctg agcagggcca
1680

55 gcacatgca actccttcag caacagcagc aggaagcagt atccgaaggc agcagcagcg
1740

ES 2 639 066 T3

ggagagcgag ggaggcctcg ggggctccca cttcctccaa ggacaattac ttagggggca
1800

5 cttcgaccat ttctgacaac gccaaaggagt tgtgtaaggc agtgtcgggtg tccatggggc
1860

tgggtgtgga ggcgttgag catctgagtc caggggaaca gcttcggggg gattgcatgt
1920

10 acgccccact ttggggagtt ccacccgctg tgcgtcccac tccttgtgcc ccattggccg
1980

aatgcaaagg ttctctgcta gacgacagcg caggcaagag cactgaagat actgctgagt
2040

15 attccccttt caagggaggt tacaccaaag ggctagaagg cgagagccta ggctgctctg
2100

gcagcgctgc agcagggagc tccgggacac ttgaactgcc gtctaccctg tctctctaca
20 2160

agtccggagc actggacgag gcagctgcgt accagagtcg cgactactac aactttccac
2220

25 tggctctggc cggaccgccg ccccctccgc cgctcccca tccccacgct cgcataaagc
2280

tggagaacc gctggactac ggcagcgct gggcggctgc ggcggcgag tgccgctatg
2340

30 gggacctggc gagcctgcat ggcgcgggtg cagcgggacc cggttctggg tcaccctcag
2400

ccgccgcttc ctcatcctgg cacactctct tcacagccga agaaggccag ttgtatggac
35 2460

cgtgtggtgg tgggtgggggt ggtggcggcg gcggcgggcg cggcgggcg gcggcgggcg
2520

40 gcggcgggcg cggcgaggcg ggagctgtag ccccctacgg ctacactcgg ccccctcagg
2580

ggctggcggg ccaggaaagc gacttcaccg cacctgatgt gtggtaccct ggcggcatgg
2640

45 tgagcagagt gccctatccc agtcccactt gtgtcaaaag cgaaatgggc ccctggatgg
2700

atagctactc cggaccttac ggggacatgc gtttgagagac tgccagggac catgttttgc
50 2760

ccattgacta ttactttcca ccccagaaga cctgcctgat ctgtggagat gaagcttctg
2820

55 ggtgtcacta tggagctctc acatgtggaa gctgcaaggc cttcttcaaa agagccgctg
2880

ES 2 639 066 T3

aagggaaca gaagtacctg tgcgccagca gaaatgattg cactattgat aaattccgaa
2940

5 ggaaaaattg tccatcttgt cgtcttcgga aatgttatga agcagggatg actctgggag
3000

cccggaagct gaagaaactt ggtaatctga aactacagga ggaaggagag gcttccagca
3060

10 ccaccagccc cactgaggag acaaccagga agctgacagt gtcacacatt gaaggctatg
3120

aatgtcagcc catctttctg aatgtcctgg aagccattga gccagggtga gtgtgtgctg
3180

15 gacacgacaa caaccagccc gactcctttg cagccttgct ctctagcctc aatgaactgg
3240

gagagagaca gcttgtacac gtggtcaagt gggccaaggc cttgcctggc ttccgcaact
20 3300

tacacgtgga cgaccagatg gctgtcattc agtactcctg gatggggctc atgggtgttg
3360

25 ccatgggctg gcgatccttc accaatgtca actccaggat gctctacttc gccctgatc
3420

tggttttcaa tgagtaccgc atgcacaagt cccggatgta cagccagtgt gtccgaatga
3480

30 ggcacctctc tcaagagttt ggatggctcc aatcacccc ccaggaattc ctgtgcatga
3540

aagcactgct actcttcagc attattccag tggatgggct gaaaaatcaa aaattccttg
35 3600

atgaacttgc aatgaactac atcaaggaac tcgatcgtat cattgcatgc aaaagaaaa
3660

40 atcccacatc ctgctcaaga cgcttctacc agctcaccaa gctcctggac tccgtgcagc
3720

ctattgagag agagctgcat cagttcactt ttgacctgct aatcaagtca cacatggtga
3780

45 gcgtggactt tccgaaatg atggcagaga tcatctctgt gcaagtgcc aagatccttt
3840

ctgggaaagt caagcccatc tatttccaca cccagtgaag cattggaac cctatttccc
50 3900

caccccagct catgccccct ttcagatgtc ttctgctgt tataactctg cactactcct
3960

55 ctgcagtgcc ttggggaatt tcctctattg atgtacagtc tgtcatgaac atgttcctga
4020

ES 2 639 066 T3

attctatattg ctgggctttt tttttctctt tctctccttt ctttttcttc ttccctcct
4080

5 atctaaccct cccatggcac cttcagactt tgcttcccat tgtggctcct atctgtgttt
4140

tgaatggtgt tgtatgcctt taaatctgtg atgatacctca tatggcccag tgtcaagttg
4200

10 tgcttgttta cagcactact ctgtgccagc cacacaaacg ttacttatac ttatgccagc
4260

ggaagtttag agagctaaga ttatctgggg aatcaaaac aaaaacaagc aaacaaaaaa
4320

15 aaaaagcaaa aacaaaacaa aaaataagcc aaaaaacctt gctagtgttt tttcctcaaa
4380

aataaataaa taaataaata aatacgtaca tacatacaca catacataca aacatataga
4440

20 aatccccaaa gaggccaata gtgacgagaa ggtgaaaatt gcaggcccat ggggagttac
4500

25 tgattttttc atctcctccc tccacgggag actttatttt ctgccaatgg ctattgccat
4560

tagagggcag agtgaccca gagctgagtt gggcaggggg gtggacagag aggagaggac
4620

30 aaggagggca atggagcatc agtacctgcc cacagccttg gtcctgggg gctagactgc
4680

tcaactgtgg agcaattcat tatactgaaa atgtgcttgt tgttgaaaat ttgtctgcat
4740

35 gttaatgcct ccccccaaa cccttttctc tctcactctc tgctccaac ttcagattga
4800

40 ctttcaatag tttttctaag acctttgaac tgaatgttct cttcagccaa aacttggcga
4860

cttcacaga aaagtctgac cactgagaag aaggagagca gagattaac cctttgtaag
4920

45 gccccatttg gatccaggtc tgcttttctca tgtgtgagtc agggaggagc tggagccaga
4980

ggagaagaaa atgatagctt ggctgttctc ctgcttagga cactgactga atagttaaac
5040

50 tctcactgcc actacctttt cccaccttt aaaagacctg aatgaagttt tctgccaac
5100

55 tccgtgaagc cacaagcacc ttatgtcctc cttcagtggt tttgtgggcc tgaatttcat
5160

ES 2 639 066 T3

cacactgcat ttcagccatg gtcacaaagc ctgtttgctt cttttgggca tgttcacaga
5220

5 ttctctgtta agagcccca ccaccaagaa ggtagcagg ccaacagctc tgacatctat
5280

ctgtagatgc cagtagtcac aaagatttct taccaactct cagatcgctg gagcccttag
5340

10 acaaactgga aagaaggcat caaagggatc aggcaagctg ggcgtcttgc ccttgctccc
5400

cagagatgat accctcccag caagtggaga agttctcact tccttcttta gagcagctaa
5460

15 aggggctacc cagatcaggg ttgaagagaa aactcaatta ccaggggtggg aagaatgaag
5520

gcaactagaac cagaaaccct gcaaatgctc ttcttgtcac ccagcatatc cacctgcaga
20 5580

agtcacgaga agagagaagg aacaaagagg agactctgac tactgaatta aaatcttcag
5640

25 cggcaaagcc taaagccaga tggacacat ctgggtgagtt tactcatcat cctcctctgc
5700

tgctgattct gggtctgac attgccata ctactcaga tccccacct ttgttgctgc
5760

30 ctcttagtca gagggaggcc aaaccattga gactttctac agaaccatgg cttctttcgg
5820

aaaggtctgg ttggtgtggc tccaatactt tgccacccat gaactcaggg tgtgcctgg
35 5880

gacactgggtt ttatatagtc ttttggcaca cctgtgttct gttgacttcg ttcttcaagc
5940

40 ccaagtgcaa gggaaaatgt ccactactt tctcatcttg gcctctgcct ccttacttag
6000

ctcttaatct catctgttga actcaagaaa tcaagggccca gtcacaaagc tgcccatttt
6060

45 aattgattca ctctgtttgt tgagaggata gtttctgagt gacatgatat gatccacaag
6120

ggtttccttc cctgatttct gcattgatat taatagccaa acgaacttca aaacagcttt
50 6180

aaataacaag ggagagggga acctaagatg agtaatatgc caatccaaga ctgctggaga
6240

55 aaactaaagc tgacaggttc cctttttggg gtgggataga catgttctgg ttttctttat
6300

ES 2 639 066 T3

tattacacaa tctggctcat gtacaggatc acttttagct gttttaaaca gaaaaaata
6360

5 tccaccactc ttttcagtta cactaggtta cattttaata ggtcctttac atctgttttg
6420

gaatgatttt catcttttgt gatacacaga ttgaattata tcattttcat atctctcctt
6480

10 gtaaatacta gaagctctcc tttacatttc tctatcaaat ttttcatctt tatgggtttc
6540

ccaattgtga ctcttgtctt catgaatata tgtttttcat ttgcaaaagc caaaaatcag
6600

15 tgaaacagca gtgtaattaa aagcaacaac tggattactc caaatttcca aatgacaaaa
6660

ctagggaaaa atagcctaca caagccttta ggccactctt ttctgtgctt gggtttgagt
6720

20 gaacaaagga gatttttagct tggctctggt ctcccatgga tgaaaggagg aggatttttt
6780

25 ttttcttttg gccattgatg ttctagccaa tgtaattgac agaagtctca ttttgcatgc
6840

gctctgctct acaaacagag ttggtatggt tggatatactg tactcacctg tgagggactg
6900

30 gccactcaga cccacttagc tggtgagcta gaagatgagg atcactcact ggaaaagtca
6960

caaggaccat ctccaacaa gttggcagtg ctcgatgtgg acgaagagtg aggaagagaa
7020

35 aaagaaggag caccagggag aaggctccgt ctgtgctggg cagcagacag ctgccaggat
7080

40 cacgaactct gtagtcaaag aaaagagtcg tgtggcagtt tcagctctcg ttcattgggc
7140

agctcgccta ggcccagcct ctgagctgac atgggagttg ttggattctt tgtttcatag
7200

45 ctttttctat gccataggca atattgttgt tcttggaag tttattattt ttttaactcc
7260

cttactctga gaaagggata ttttgaagga ctgtcatata tctttgaaaa aagaaaatct
7320

50 gtaatacata tatttttatg tatgttcact ggcactaaaa aatatagaga gcttcattct
7380

55 gtcctttggg tagttgctga ggtaattgtc caggttgaaa aataatgtgc tgatgctaga
7440

ES 2 639 066 T3

gtccctctct gtccatactc tactttctaaa tacatatagg catacatagc aagttttatt
7500

5 tgacttgtac ttttaagagaa aatatgtcca ccatccacat gatgcacaaa tgagctaaca
7560

ttgagcttca agtagcttct aagtgtttgt ttcattaggc acagcacaga tgtggccttt
7620

10 ccccccttct ctcccttgat atctggcagg gcataaaggc ccaggccact tcctctgccc
7680

cttcccagcc ctgcacaaa gctgcatttc aggagactct ctccagacag cccagtaact
7740

15 acccgagcat ggcccctgca tagccctgga aaaataagag gctgactgtc tacgaattat
7800

cttgtgccag ttgcccaggt gagagggcac tgggccaagg gagtggtttt catgtttgac
7860

20 ccactacaag gggatcatggg aatcaggaat gccaaagcac cagatcaaat ccaaaaactta
7920

25 aagtcaaaat aagccattca gcatgttcag tttcttggaa aaggaagttt ctaccctga
7980

tgccctttgta ggcagatctg ttctcacat taatcttttt gaaaatcttt taaagcagtt
8040

30 tttaaaaaga gagatgaaag catcacatta tataaccaa gattacattg tacctgctaa
8100

gataccaaaa ttcataaggg caggggggga gcaagcatta gtgcctcttt gataagctgt
8160

35 ccaaagacag actaaaggac tctgctggtg actgacttat aagagctttg tgggtttttt
8220

40 tttcccta atatacatg tttagaagaa ttgaaaataa tttcgggaaa atgggattat
8280

gggtccttca ctaagtgatt ttataagcag aactggcttt cttttctct agtagttgct
8340

45 gagcaaattg ttgaagctcc atcattgcat ggttggaaat ggagctgttc ttagccactg
8400

tgtttgctag tgcccatggt agcttatctg aagatgtgaa acccttgctg ataagggagc
8460

50 atttaaagta ctagattttg cactagaggg acagcaggca gaaatcctta tttctgcca
8520

55 ctttgatgg cacaaaaagt tatctgcagt tgaaggcaga aagttgaaat acattgtaaa
8580

ES 2 639 066 T3

tgaatatttg tatccatggt tcaaaattga aatatatata tatatatata tatatatata
8640

5 tatatatata tagtgtgtgt gtgtgttctg atagctttaa ctttctctgc atctttatat
8700

ttggttccag atcacacctg atgccatgta cttgtgagag aggatgcagt tttgttttgg
8760

10 aagctctctc agaacaaaca agacacctgg attgatcagt taactaaaag ttttctcccc
8820

tattggggtt gaccacaggt tcctgtgaag gagcagaggg ataaaaagag tagaggacat
8880

15 gatacattgt actttactag ttcaagacag atgaatgtgg aaagcataaa aactcaatgg
8940

aactgactga gatttaccac agggaaggcc caaacttggg gccaaaagcc tacccaagtg
9000

20 attgaccagt ggccccctaa tgggacctga gctgttggaa gaagagaact gttccttggg
9060

25 cttcaccatc cttgtgagag aagggcagtt tcctgcattg gaacctggag caagcgctct
9120

atctttcaca caaattccct cacctgagat tgaggtgctc ttgttactgg gtgtctgtgt
9180

30 gctgtaattc tggttttgga tatgttctgt aaagattttg acaaatgaaa atgtgttttt
9240

ctctgttaaa acttgtcaga gtactagaag ttgtatctct gtaggtgcag gtccatttct
9300

35 gccacaggt aggggtgttt tctttgatta agagattgac acttctgttg cctaggacct
9360

40 cccaactcaa ccatttctag gtgaaggcag aaaaatccac attagttact cctcttcaga
9420

catttcagct gagataacaa atcttttggga attttttcac ccatagaaag agtggtagat
9480

45 atttgaattt agcaggtgga gtttcatagt aaaaacagct tttgactcag ctttgattta
9540

tcctcatttg atttgccag aaagtaggta atatgcattg attggcttct gattccaatt
9600

50 cagtatagca aggtgctagg ttttttctt tccccacctg tctcttagcc tggggaatta
9660

55 aatgagaagc cttagaatgg gtggcccttg tgacctgaaa cacttccac ataagctact
9720

ES 2 639 066 T3

taacaagatt gtcattggagc tgcagattcc attgcccacc aaagactaga acacacacat
 9780
 5 atccatacac caaaggaaag acaattctga aatgctgttt ctctggtggt tccctctctg
 9840
 gctgctgcct cacagtatgg gaacctgtac tctgcagagg tgacaggcca gatttgcatt
 9900
 10 atctcacaac cttagccctt ggtgctaact gtcctacagt gaagtgcctg gggggttgtc
 9960
 ctatcccata agccacttgg atgctgacag cagccaccat cagaatgacc cacgcaaaaa
 10020
 15 aaagaaaaaa aaaattaataa agtcccctca caaccagtg acacctttct gctttcctct
 10080
 agactggaac attgattagg gagtgcctca gacatgacat tcttgtgctg tccttgaat
 20 10140
 taatctggca gcaggaggga gcagactatg taaacagaga taaaaattaa ttttcaatat
 10200
 25 tgaaggaaaa aagaaataag aagagagaga gaaagaaagc atcacacaaa gattttctta
 10260
 aaagaaacaa ttttgcttga aatctcttta gatggggctc atttctcacg gtggcacttg
 10320
 30 gcctccactg ggcagcagga ccagctccaa gcgctagtgt tctgttctct ttttgaatc
 10380
 ttggaatctt ttgttgctct aaatacaatt aaaaatggca gaaacttggt tgttggacta
 35 10440
 catgtgtgac tttgggtctg tctctgcctc tgctttcaga aatgtcatcc attgtgtaaa
 10500
 40 atattggctt actggtctgc cagctaaaac ttggccacat ccctgttat ggctgcagga
 10560
 tcgagttatt gtaacaaaag agaccaaga aaagctgcta atgtcctctt atcattgttg
 10620
 45 ttaatttggt aaaacataaa gaaatctaaa atttcaaaaa a
 10661
 50 <210> 89
 <211> 4367
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens
 55 <400> 89
 gacgccatac tggacgccaa gtgggaggaa cttcaaggct gtcccctgcg ggcctcccgc
 60

ES 2 639 066 T3

tctgcttctg cgaaggtttc attgaaaaca gatcctgcaa aagttccagg tgcccacact
120

5 ggaaacttgg agatcctgct tcccagacca cagctgtggg gaacttgggg tggagcagag
180

aagtttctgt attcagctgc ccaggcagag gagaatgggg tctccacagc ctgaagaatg
240

10 aagacacgac agaataaaga ctcgatgtca atgaggagtg gacggaagaa agaggcccct
300

gggccccggg aagaactgag atcgaggggc cgggcctccc ctggaggggt cagcacgtcc
15 360

agcagtgatg gcaaagctga gaagtccagg cagacagcca agaaggcccg agtagaggaa
420

20 gcctccaccc caaaggtcaa caagcagggt cggagtgagg agatctcaga gagtgaaagt
480

gaggagacca atgcacaaa aaagacaaa actgagcagg aactccctcg gccacagtct
540

25 ccctccgatc tggatagctt ggacgggagg agccttaatg atgatggcag cagcgaccct
600

agggatatcg accaggacaa ccgaagcagc tccccagta tctacagccc tggaaagtgtg
30 660

gagaatgact ctgactcatc ttctggcctg tcccagggcc cagcccggcc ctaccacca
720

35 cctccactct ttctccttc cctcaaccg ccagacagca ccctcgaca gccagaggct
780

agctttgaac cccatccttc tgtgacacc actggatatc atgctcccat ggagcccccc
840

40 acatctcgaa tgttccaggc tcctcctggg gccctcccc ctaccacaca gctctatcct
900

gggggcaactg gtggagtttt gtctggacc ccaatgggtc ccaagggggg aggggctgcc
45 960

tcatcagtgg ggggcctaa tgggggtaag cagcaccccc caccactac tcccatttca
1020

50 gtatcaagct ctggggctag tggtgctccc ccaacaaagc cgctaccac tccagtgggt
1080

ggtgggaacc taccttctgc tccaccacca gccaaacttc ccatgtgac accgaacctg
1140

55 cctccccac ctgcctgag acccctcaac aatgcatcag cctctcccc tggcctgggg
1200

ES 2 639 066 T3

gccaaccac tacctggtca tctgccctct cccacgcca tgggacaggg tatgggtgga
1260

5 cttcctcctg gccagagaa gggcccaact ctggctcctt caccacctc tctgccctct
1320

gcttcctctt ctgctccagc gcccccatg aggtttcctt attcatcctc tagtagtagc
1380

10 tctgcagcag cctcctcttc cagttcttcc tcctcttctt ctgcctcccc cttcccagct
1440

tcccaggcat tgcccageta cccccactct ttccctcccc caacaagcct ctctgtctcc
15 1500

aatcagcccc ccaagtatac tcagccttct ctcccatccc aggtgtgtg gagccagggt
1560

20 cccccaccac ctctcccta tggccgctc ttagccaaca gcaatgcca tccaggcccc
1620

ttccctcct ctactggggc ccagtccacc gccacccac cagtctcaac acatcacat
1680

25 caccaccagc aacagcaaca gcagcagcag cagcagcagc agcagcagca gcagcagcag
1740

cagcatcagc gaaactctgg gccccctct cctggagcat ttccccacce actggagggc
30 1800

ggtagctccc accacgcaca cccttacgcc atgtctcctt ccctggggtc tctgaggccc
1860

35 taccaccag gccagcaca cctgccccca cctcacagcc aggtgtccta cagccaagca
1920

ggccccaatg gccctccagt ctcttctct tccaactctt cctcttccac ttctcaaggg
1980

40 tcctacccat gttcacacce ctccccttcc cagggccctc aaggggccc ctacccttc
2040

ccaccggtgc ctacggtcac cacctcttcg gctacccttt ccacggtcac tgccaccgtg
45 2100

gcttcctcgc cagcaggcta caaacggcc tccccacctg ggccccacc gtacggaaag
2160

50 agagccccgt cccggggggc ctacaagaca gccacccac cggatacaa acccgggtcg
2220

cctccctcct tccgaacggg gacccaccg ggctatcgag gaacctcgcc acctgcaggc
2280

55 ccagggacct tcaagccggg ctgcccacc gtgggacctg ggccctgcc acctgcgggg
2340

ES 2 639 066 T3

ccctcaggcc tgccatcgct gccaccacca cctgcggccc ctgcctcagg gccgcccctg
2400

5 agcgccacgc agatcaaaca ggagccggct gaggagtatg agacccccga gagcccggtg
2460

ccccagccc gcagcccctc gccccctccc aagggtggtag atgtaccag ccatgccagt
2520

10 cagtctgcc a gttcaacaa acacctggat cgcggttca actcgtgcgc gcgcagcgac
2580

ctgtacttcg tgccactgga gggctccaag ctggccaaga agcgggccga cctggtggag
15 2640

aagggtgcgc gcgaggccga gcagcgcgcg cggaagaaa aggagcgcga gcgcgagcgg
2700

20 gaacgcgaga aagagcgcga gcgcgagaag gagcgcgagc ttgaacgcag cgtgaagttg
2760

gctcaggagg gccgtgctcc ggtggaatgc ccatctctgg gcccagtgcc ccatcgcct
2820

25 ccatttgaac cgggcagtgc ggtggctaca gtgccccct acctgggtcc tgacactcca
2880

gccttgcgca ctctcagtga atatgcccg cctcatgtca tgtctcttg caatcgcaac
30 2940

catccattct acgtgccct gggggcagtg gaccggggc tcctgggtta caatgtcccg
3000

35 gccctgtaca gcagtgatcc agctgcccg gagagggaa ggaagcccg tgaacgagac
3060

ctccgtgacc gcctcaagcc tggctttgag gtgaagccta gtgagctgga acccctacat
3120

40 ggggtccctg ggccgggctt ggatccctt ccccgacatg ggggcctggc tctgcagcct
3180

ggcccacctg gcctgcacc tttcccctt catccgagcc tggggcccct ggagcgagaa
45 3240

cgtctagcgc tggcagctgg gccagccctg cggcctgaca tgcctatgc tgagcggctg
3300

50 gcagctgaga ggcagcacgc agaaagggtg gcggccctgg gcaatgacce actggcccgg
3360

ctgcagatgc tcaatgtgac tccccatcac caccagcact cccacatcca ctgcacctg
3420

55 cacctgcacc agcaagatgc tatccatgca gcctctgcct cggcgcacce tctcattgac
3480

ES 2 639 066 T3

cccctggcct cagggctctca ccttaccgga atcccctacc cagctggaac tctccctaac
3540

5 cccctgcttc ctcaccctct gcacgagaac gaagttcttc gtcaccagct ctttgctgcc
3600

ccttaccggg acctgccggc ctccccttct gccccgatgt cagcagctca tcagctgcag
3660

10 gccatgcacg cacagtcagc tgagctgcag cgcttggcgc tggaacagca gcagtggctg
3720

15 catgcccata acccgctgca cagtgtgccg ctgcctgccc aggaggacta ctacagtcac
3780

ctgaagaagg aaagcgacaa gccactgtag aacctgcgat caagagagca ccatggctcc
3840

20 tacattggac cttggagcac ccccaccctc cccccaccgt gcccttggcc tgccaccag
3900

agccaagagg gtgctgctca gttgcagggc ctccgcagct ggacagagag tgggggaggg
3960

25 agggacagac agaaggccaa ggcccgatgt ggtgtgcaga ggtggggagg tggcgaggat
4020

30 ggggacagaa agcgcacaga atcttggacc aggtctctct tccttgtccc cctgctttt
4080

ctcctcccc atgcccacc cctgtggccg ccgcccctcc cctgccccgt tgggtgtgatt
4140

35 atttcatctg ttagatgtgg ctgttttgcg tagcatcgtg tgccaccctt gccctcccc
4200

gatccctgtg tgcgcgcccc ctctgcaatg tatgcccctt gcccttccc cacactaata
4260

40 atttatatat ataaatatct atatgacgct cttaaaaaaa catccaacc aaaaccaacc
4320

aaacaaaaac atcctcacia ctccccagga aaaaaaaaaa aaaaaaa
4367

<210> 90
<211> 21
50 <212> ARN
<213> Artificial

<220>
<223> Oligonucleótido

55 <220>

<221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> n es 5-metilcitosina

5 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> n es 5-metilcitosina

10 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 <223> n es 5-metilcitosina

15 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (10)..(10)
 <223> n es 5-metilcitosina

20 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (13)..(13)
 <223> n es 5-metilcitosina

25 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (16)..(16)
 <223> n es 5-metilcitosina

30 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (19)..(19)
 <223> n es 5-metilcitosina

35 <400> 90
 nugnugnugn ugnugnugnu g
 21

40 <210> 91
 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Artificial

45 <220>
 <223> Oligonucleótido

50 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> n es 5-metilcitosina

55 <400> 91
 nugcugcugc ugcugcugcu g
 21

<210> 92
 <211> 21
 <212> ARN
 5 <213> Artificial

 <220>
 <223> Oligonucleótido

 10
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> n es 5-metilcitosina

 15
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (10)..(10)
 <223> n es 5-metilcitosina

 20
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (16)..(16)
 <223> n es 5-metilcitosina

 25
 <400> 92
 cugnugcugn ugcugnugcu g
 21

 30
 <210> 93
 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Artificial

 35
 <220>
 <223> Oligonucleótido

 40
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> n es 5-metilcitosina

 45
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 <223> n es 5-metilcitosina

 50
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (13)..(13)
 <223> n es 5-metilcitosina

 55
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (19)..(19)

<223> n es 5-metilcitosina
 <400> 93
 nUGCUGNUGC UGNUGCUGNU G
 5 21

 <210> 94
 <211> 21
 10
 <212> ARN
 <213> Artificial

 <220>
 15 <223> Oligonucleótido

 <220>
 <221> misc_feature
 20 <222> (7)..(7)
 <223> n es 5-metilcitosina

 <220>
 <221> misc_feature
 25 <222> (10)..(10)
 <223> n es 5-metilcitosina

 <220>
 <221> misc_feature
 30 <222> (13)..(13)
 <223> n es 5-metilcitosina

 <400> 94
 CUGCUGNUGN UGNUGCUGCU G
 35 21

 <210> 95
 <211> 21
 40 <212> ARN
 <213> Artificial

 <220>
 <223> Oligonucleótido
 45

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (10)..(10)
 50 <223> n es 5-metilcitosina

 <400> 95
 CUGCUGCUGN UGCUGCUGCU G
 55 21

 <210> 96

<211> 21
 <212> ARN
 <213> Artificial

5 <220>
 <223> Oligonucleótido

<220>
 10 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> n es 5-metilcitosina

15 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (19)..(19)
 <223> n es 5-metilcitosina

20 <400> 96
 nUGCUGCUGC UGCUGCUGNU G
 21

25 <210> 97
 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Artificial

30 <220>
 <223> Oligonucleótido

<220>
 35 <221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> n es 5-metiluracilo

<220>
 40 <221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> n es 5-metiluracilo

<220>
 45 <221> misc_feature
 <222> (8)..(8)
 <223> n es 5-metiluracilo

<220>
 50 <221> misc_feature
 <222> (11)..(11)
 <223> n es 5-metiluracilo

<220>
 55 <221> misc_feature
 <222> (14)..(14)
 <223> n es 5-metiluracilo

5 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (17)..(17)
 <223> n es 5-metiluracilo

10 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (20)..(20)
 <223> n es 5-metiluracilo

15 <400> 97
 cngcngcngc ngcngcngcn g
 21

20 <210> 98
 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Artificial

25 <220>
 <223> Oligonucleótido

30 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> n es 5-metiluracilo

35 <400> 98
 cngcugcugc ugcugcugcu g
 21

40 <210> 99
 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Artificial

45 <220>
 <223> Oligonucleótido

50 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> n es 5-metiluracilo

55 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (11)..(11)
 <223> n es 5-metiluracilo

<220>
 <221> misc_feature

<222> (17)..(17)
 <223> n es 5-metiluracilo

 <400> 99
 5 cugcngcugc ngcugcngcu g
 21

 <210> 100
 10 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Artificial

 <220>
 15 <223> Oligonucleótido

 <220>
 <221> misc_feature
 20 <222> (2)..(2)
 <223> n es 5-metiluracilo

 <220>
 <221> misc_feature
 25 <222> (8)..(8)
 <223> n es 5-metiluracilo

 <220>
 <221> misc_feature
 30 <222> (14)..(14)
 <223> n es 5-metiluracilo

 <220>
 <221> misc_feature
 35 <222> (20)..(20)
 <223> n es 5-metiluracilo

 <400> 100
 40 cngcugcngc ugcngcugcn g
 21

 <210> 101
 <211> 21
 45 <212> ARN
 <213> Artificial

 <220>
 <223> Oligonucleótido
 50

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (8)..(8)
 55 <223> n es 5-metiluracilo

 <220>

<221> misc_feature
 <222> (11)..(11)
 <223> n es 5-metiluracilo

5 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (14)..(14)
 <223> n es 5-metiluracilo

10 <400> 101
 cugcugcngc ngcngcugcu g
 21

15 <210> 102
 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Artificial

20 <220>
 <223> Oligonucleótido

25 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> n es 5-metiluracilo

30 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (20)..(20)
 <223> n es 5-metiluracilo

35 <400> 102
 cngcugcugc ugcugcugcn g
 21

40 <210> 103
 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Artificial

45 <220>
 <223> Oligonucleótido

50 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (8)..(8)
 <223> n es 5-metiluracilo

55 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (14)..(14)
 <223> n es 5-metiluracilo

<400> 103
 cugcugcngc ugcnugcugcu g
 21

5

<210> 104
 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Artificial

10

<220>
 <223> Oligonucleótido

15

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> n es 5-metilcitosina

20

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> n es 5-metiluracilo

25

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> n es 5-metilcitosina

30

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> n es 5-metiluracilo

35

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 <223> n es 5-metilcitosina

40

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (8)..(8)
 <223> n es 5-metiluracilo

45

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (10)..(10)
 <223> n es 5-metilcitosina

50

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (11)..(11)
 <223> n es 5-metiluracilo

55

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (13)..(13)

<223> n es 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 5 <222> (14)..(14)
 <223> n es 5-metiluracilo
 <220>
 <221> misc_feature
 10 <222> (16)..(16)
 <223> n es 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 15 <222> (17)..(17)
 <223> n es 5-metiluracilo
 <220>
 <221> misc_feature
 20 <222> (19)..(19)
 <223> n es 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 25 <222> (20)..(20)
 <223> n es 5-metiluracilo
 <400> 104
 nngnngnngn ngngnngnngn g
 30 21
 <210> 105
 <211> 21
 35 <212> ARN
 <213> Artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido
 40
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 45 <223> n es 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (8)..(8)
 50 <223> n es 5-metiluracilo
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (10)..(10)
 55 <223> n es 5-metilcitosina
 <220>

<221> misc_feature
 <222> (11)..(11)
 <223> n es 5-metiluracilo

5 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (13)..(13)
 <223> n es 5-metilcitosina

10 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (14)..(14)
 <223> n es 5-metiluracilo

15 <400> 105
 cugcugnnngn ngnngcugcu g
 21

20 <210> 106
 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Artificial

25 <220>
 <223> Oligonucleótido

<220>
 30 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> n es 5-metilcitosina

<220>
 35 <221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> n es 5-metiluracilo

<220>
 40 <221> misc_feature
 <222> (19)..(19)
 <223> n es 5-metilcitosina

<220>
 45 <221> misc_feature
 <222> (20)..(20)
 <223> n es 5-metilcitosina

<400> 106
 50 nngcugcugc ugcugcugnn g
 21

<210> 107
 55 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Artificial

<220>
 <223> Oligonucleótido
 5
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> n es 5-metilcitosina
 10
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> n es 5-metilcitosina
 15
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 <223> n es 5-metilcitosina
 20
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (10)..(10)
 <223> n es 5-metilcitosina
 25
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (13)..(13)
 <223> n es 5-metilcitosina
 30
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (16)..(16)
 <223> n es 5-metilcitosina
 35
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (19)..(19)
 <223> n es 5-metilcitosina
 40
 <400> 107
 nugnugnugn ugnugnugnu g
 21
 45
 <210> 108
 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Artificial
 50
 <220>
 <223> Oligonucleótido
 55
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)

<223> n es 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 5 <222> (7)..(7)
 <223> n es 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 10 <222> (13)..(13)
 <223> n es 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 15 <222> (19)..(19)
 <223> n es 5-metilcitosina
 <400> 108
 nUGCUGNUGC uGNUGCUGNU g
 20 21
 <210> 109
 <211> 24
 25 <212> ARN
 <213> Artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido
 30
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 35 <223> n es 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 40 <223> n es 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 45 <223> n es 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (10)..(10)
 50 <223> n es 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (13)..(13)
 55 <223> n es 5-metilcitosina
 <220>

<221> misc_feature
 <222> (16)..(16)
 <223> n es 5-metilcitosina

5 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (19)..(19)
 <223> n es 5-metilcitosina

10 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (22)..(22)
 <223> n es 5-metilcitosina

15 <400> 109
 nugnugnugn ugnugnugnu gnug
 24

20 <210> 110
 <211> 24
 <212> ARN
 <213> Artificial

25 <220>
 <223> Oligonucleótido

30 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> n es 5-metiluracilo

35 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> n es 5-metiluracilo

40 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (8)..(8)
 <223> n es 5-metiluracilo

45 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (11)..(11)
 <223> n es 5-metiluracilo

50 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (14)..(14)
 <223> n es 5-metiluracilo

55 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (17)..(17)
 <223> n es 5-metiluracilo

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (20)..(20)
 5 <223> n es 5-metiluracilo

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (23)..(23)
 10 <223> n es 5-metiluracilo

<400> 110
 cngcngcngc ngcngcngcn gcng
 24
 15

<210> 111
 <211> 27
 <212> ARN
 20 <213> Artificial

<220>
 <223> Oligonucleótido
 25

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> n es 5-metilcitosina
 30

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> n es 5-metilcitosina
 35

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 <223> n es 5-metilcitosina
 40

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (10)..(10)
 <223> n es 5-metilcitosina
 45

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (13)..(13)
 <223> n es 5-metilcitosina
 50

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (16)..(16)
 <223> n es 5-metilcitosina
 55

<220>
 <221> misc_feature

<222> (19)..(19)
 <223> n es 5-metilcitosina

 <220>
 5 <221> misc_feature
 <222> (22)..(22)
 <223> n es 5-metilcitosina

 <220>
 10 <221> misc_feature
 <222> (25)..(25)
 <223> n es 5-metilcitosina

 <400> 111
 15 nugnugnugn ugnugnugnu gnugnug
 27

 <210> 112
 20 <211> 27
 <212> ARN
 <213> Artificial

 <220>
 25 <223> Oligonucleótido

 <220>
 <221> misc_feature
 30 <222> (2)..(2)
 <223> n es 5-metiluracilo

 <220>
 <221> misc_feature
 35 <222> (5)..(5)
 <223> n es 5-metiluracilo

 <220>
 <221> misc_feature
 40 <222> (8)..(8)
 <223> n es 5-metiluracilo

 <220>
 <221> misc_feature
 45 <222> (11)..(11)
 <223> n es 5-metiluracilo

 <220>
 <221> misc_feature
 50 <222> (14)..(14)
 <223> n es 5-metiluracilo

 <220>
 <221> misc_feature
 55 <222> (17)..(17)
 <223> n es 5-metiluracilo

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (20)..(20)
 <223> n es 5-metiluracilo
 5
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (23)..(23)
 <223> n es 5-metiluracilo
 10
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (26)..(26)
 <223> n es 5-metiluracilo
 15
 <400> 112
 cngcngcngc ngcngcngcn gcngcng
 27
 20
 <210> 113
 <211> 30
 <212> ARN
 <213> Artificial
 25
 <220>
 <223> Oligonucleótido
 30
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> n es 5-metilcitosina
 35
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> n es 5-metilcitosina
 40
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 <223> n es 5-metilcitosina
 45
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (10)..(10)
 <223> n es 5-metilcitosina
 50
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (13)..(13)
 <223> n es 5-metilcitosina
 55
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (16)..(16)

<223> n es 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 5 <222> (19)..(19)
 <223> n es 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 10 <222> (22)..(22)
 <223> n es 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 15 <222> (25)..(25)
 <223> n es 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 20 <222> (28)..(28)
 <223> n es 5-metilcitosina
 <400> 113
 25 nugnugnugn ugnugnugnu gnugnugnug
 30
 <210> 114
 <211> 30
 30 <212> ARN
 <213> Artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido
 35
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 40 <223> n es 5-metiluracilo
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 45 <223> n es 5-metiluracilo
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (8)..(8)
 50 <223> n es 5-metiluracilo
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (11)..(11)
 55 <223> n es 5-metiluracilo
 <220>

<221> misc_feature
 <222> (14)..(14)
 <223> n es 5-metiluracilo

5 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (17)..(17)
 <223> n es 5-metiluracilo

10 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (20)..(20)
 <223> n es 5-metiluracilo

15 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (23)..(23)
 <223> n es 5-metiluracilo

20 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (26)..(26)
 <223> n es 5-metiluracilo

25 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (29)..(29)
 <223> n es 5-metiluracilo

30 <400> 114
 cngcngcngc ngcngcngcn gcngcngcng
 30

35
 <210> 115
 <211> 33
 <212> ARN
 <213> Artificial

40
 <220>
 <223> Oligonucleótido

45 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> n es 5-metilcitosina

50 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> n es 5-metilcitosina

55 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (7)..(7)

<223> n es 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 5 <222> (10)..(10)
 <223> n es 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 10 <222> (13)..(13)
 <223> n es 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 15 <222> (16)..(16)
 <223> n es 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 20 <222> (19)..(19)
 <223> n es 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 25 <222> (22)..(22)
 <223> n es 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 30 <222> (25)..(25)
 <223> n es 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 35 <222> (28)..(28)
 <223> n es 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 40 <222> (31)..(31)
 <223> n es 5-metilcitosina
 <400> 115
 45 nugnugnugn ugnugnugnu gnugnugnug nug
 33
 <210> 116
 <211> 33
 50 <212> ARN
 <213> Artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido
 55
 <220>

```

<221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> n es 5-metiluracilo

5 <220>
<221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> n es 5-metiluracilo

10 <220>
<221> misc_feature
<222> (8)..(8)
<223> n es 5-metiluracilo

15 <220>
<221> misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> n es 5-metiluracilo

20 <220>
<221> misc_feature
<222> (14)..(14)
<223> n es 5-metiluracilo

25 <220>
<221> misc_feature
<222> (17)..(17)
<223> n es 5-metiluracilo

30 <220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(20)
<223> n es 5-metiluracilo

35 <220>
<221> misc_feature
<222> (23)..(23)
<223> n es 5-metiluracilo

40 <220>
<221> misc_feature
<222> (26)..(26)
<223> n es 5-metiluracilo

45 <220>
<221> misc_feature
<222> (29)..(29)
<223> n es 5-metiluracilo

50 <220>
<221> misc_feature
<222> (32)..(32)
<223> n es 5-metiluracilo

55 <400> 116

```

cngcngcngc ngcngcngcn gcngcngcng cng
33

- 5 <210> 117
<211> 36
<212> ARN
<213> Artificial

- 10 <220>
<223> Oligonucleótido

- <220>
- 15 <221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> n es 5-metilcitosina

- <220>
- 20 <221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> n es 5-metilcitosina

- <220>
- 25 <221> misc_feature
<222> (7)..(7)
<223> n es 5-metilcitosina

- <220>
- 30 <221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> n es 5-metilcitosina

- <220>
- 35 <221> misc_feature
<222> (13)..(13)
<223> n es 5-metilcitosina

- <220>
- 40 <221> misc_feature
<222> (16)..(16)
<223> n es 5-metilcitosina

- <220>
- 45 <221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> n es 5-metilcitosina

- <220>
- 50 <221> misc_feature
<222> (22)..(22)
<223> n es 5-metilcitosina

- <220>
- 55 <221> misc_feature
<222> (25)..(25)
<223> n es 5-metilcitosina

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (28)..(28)
 5 <223> n es 5-metilcitosina

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (31)..(31)
 10 <223> n es 5-metilcitosina

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (34)..(34)
 15 <223> n es 5-metilcitosina

<400> 117
 nugnugnugn ugnugnugnu gnugnugnug nugnug
 36
 20

<210> 118
 <211> 36
 <212> ARN
 25 <213> Artificial

<220>
 <223> Oligonucleótido
 30

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> n es 5-metiluracilo
 35

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> n es 5-metiluracilo
 40

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (8)..(8)
 <223> n es 5-metiluracilo
 45

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (11)..(11)
 <223> n es 5-metiluracilo
 50

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (14)..(14)
 <223> n es 5-metiluracilo
 55

<220>
 <221> misc_feature

<222> (17)..(17)
 <223> n es 5-metiluracilo

<220>
 5 <221> misc_feature
 <222> (20)..(20)
 <223> n es 5-metiluracilo

<220>
 10 <221> misc_feature
 <222> (23)..(23)
 <223> n es 5-metiluracilo

<220>
 15 <221> misc_feature
 <222> (26)..(26)
 <223> n es 5-metiluracilo

<220>
 20 <221> misc_feature
 <222> (29)..(29)
 <223> n es 5-metiluracilo

<220>
 25 <221> misc_feature
 <222> (32)..(32)
 <223> n es 5-metiluracilo

<220>
 30 <221> misc_feature
 <222> (35)..(35)
 <223> n es 5-metiluracilo

<400> 118
 35 cngcngcngc ngcngcngcn gcngcngcng cngcng
 36

<210> 119
 40 <211> 12
 <212> ARN
 <213> Artificial

<220>
 45 <223> Oligonucleótido

<220>
 <221> misc_feature
 50 <222> (1)..(1)
 <223> n es 5-metilcitosina

<220>
 <221> misc_feature
 55 <222> (3)..(3)
 <223> n es 5-metilcitosina

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> n es 5-metilcitosina
 5

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 10 <223> n es 5-metilcitosina

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 15 <223> n es 5-metilcitosina

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (9)..(9)
 20 <223> n es 5-metilcitosina

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (10)..(10)
 25 <223> n es 5-metilcitosina

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (12)..(12)
 30 <223> n es 5-metilcitosina

<400> 119
 ngnngnngnn gn
 12
 35

<210> 120
 <211> 12
 <212> ARN
 40 <213> Artificial

<220>
 <223> Oligonucleótido
 45

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> n es 5-metilcitosina
 50

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> n es 5-metilcitosina
 55

<220>
 <221> misc_feature

```

<222> (7)..(7)
<223> n es 5-metilcitosina

<220>
5 <221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> n es 5-metilcitosina

<400> 120
10 ngcngcngcn gc
12

<210> 121
15 <211> 15
<212> ARN
<213> Artificial

<220>
20 <223> Oligonucleótido

<220>
<221> misc_feature
25 <222> (1)..(1)
<223> n es 5-metilcitosina

<220>
<221> misc_feature
30 <222> (3)..(3)
<223> n es 5-metilcitosina

<220>
<221> misc_feature
35 <222> (4)..(4)
<223> n es 5-metilcitosina

<220>
<221> misc_feature
40 <222> (6)..(6)
<223> n es 5-metilcitosina

<220>
<221> misc_feature
45 <222> (7)..(7)
<223> n es 5-metilcitosina

<220>
<221> misc_feature
50 <222> (9)..(9)
<223> n es 5-metilcitosina

<220>
<221> misc_feature
55 <222> (10)..(10)
<223> n es 5-metilcitosina

```

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (12)..(12)
 <223> n es 5-metilcitosina
 5
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (13)..(13)
 <223> n es 5-metilcitosina
 10
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (15)..(15)
 <223> n es 5-metilcitosina
 15
 <400> 121
 ngngngngnn gnngn
 15
 20
 <210> 122
 <211> 15
 <212> ARN
 <213> Artificial
 25
 <220>
 <223> Oligonucleótido
 30
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> n es 5-metilcitosina
 35
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> n es 5-metilcitosina
 40
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 <223> n es 5-metilcitosina
 45
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (10)..(10)
 <223> n es 5-metilcitosina
 50
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (13)..(13)
 <223> n es 5-metilcitosina
 55
 <400> 122
 ngngngngcn gngnc
 15

<210> 123
 <211> 18
 5 <212> ARN
 <213> Artificial

 <220>
 <223> Oligonucleótido
 10

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 15 <223> n es 5-metilcitosina

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 20 <223> n es 5-metilcitosina

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 25 <223> n es 5-metilcitosina

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 30 <223> n es 5-metilcitosina

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 35 <223> n es 5-metilcitosina

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (9)..(9)
 40 <223> n es 5-metilcitosina

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (10)..(10)
 45 <223> n es 5-metilcitosina

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (12)..(12)
 50 <223> n es 5-metilcitosina

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (13)..(13)
 55 <223> n es 5-metilcitosina

 <220>

<221> misc_feature
 <222> (15)..(15)
 <223> n es 5-metilcitosina

5 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (16)..(16)
 <223> n es 5-metilcitosina

10 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (18)..(18)
 <223> n es 5-metilcitosina

15 <400> 123
 ngngngngnn gnngngngn
 18

20 <210> 124
 <211> 18
 <212> ARN
 <213> Artificial

25 <220>
 <223> Oligonucleótido

30 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> n es 5-metilcitosina

35 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> n es 5-metilcitosina

40 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 <223> n es 5-metilcitosina

45 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (10)..(10)
 <223> n es 5-metilcitosina

50 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (13)..(13)
 <223> n es 5-metilcitosina

55 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (16)..(16)
 <223> n es 5-metilcitosina

<400> 124
 ngcngcngcn gcngcngc
 18
 5

<210> 125
 <211> 21
 <212> ARN
 10 <213> Artificial

<220>
 <223> Oligonucleótido
 15

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> n es 5-metilcitosina
 20

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> n es 5-metilcitosina
 25

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> n es 5-metilcitosina
 30

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 <223> n es 5-metilcitosina
 35

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 <223> n es 5-metilcitosina
 40

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (9)..(9)
 <223> n es 5-metilcitosina
 45

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (10)..(10)
 <223> n es 5-metilcitosina
 50

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (12)..(12)
 <223> n es 5-metilcitosina
 55

<220>
 <221> misc_feature

<222> (13)..(13)
 <223> n es 5-metilcitosina

<220>
 5 <221> misc_feature
 <222> (15)..(15)
 <223> n es 5-metilcitosina

<220>
 10 <221> misc_feature
 <222> (16)..(16)
 <223> n es 5-metilcitosina

<220>
 15 <221> misc_feature
 <222> (18)..(18)
 <223> n es 5-metilcitosina

<220>
 20 <221> misc_feature
 <222> (19)..(19)
 <223> n es 5-metilcitosina

<220>
 25 <221> misc_feature
 <222> (21)..(21)
 <223> n es 5-metilcitosina

<400> 125
 30 ngngngngngn gnngngngng n
 21

<210> 126
 35 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Artificial

<220>
 40 <223> Oligonucleótido

<220>
 45 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> n es 5-metilcitosina

<220>
 50 <221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> n es 5-metilcitosina

<220>
 55 <221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 <223> n es 5-metilcitosina

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (10)..(10)
 5 <223> n es 5-metilcitosina

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (13)..(13)
 10 <223> n es 5-metilcitosina

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (16)..(16)
 15 <223> n es 5-metilcitosina

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (19)..(19)
 20 <223> n es 5-metilcitosina

<400> 126
 ngcngcngcn gcngcngcng c
 21
 25

<210> 127
 <211> 24
 <212> ARN
 30 <213> Artificial

<220>
 <223> Oligonucleótido
 35

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> n es 5-metilcitosina
 40

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> n es 5-metilcitosina
 45

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> n es 5-metilcitosina
 50

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 <223> n es 5-metilcitosina
 55

<220>
 <221> misc_feature

<222> (7)..(7)
 <223> n es 5-metilcitosina

 <220>
 5 <221> misc_feature
 <222> (9)..(9)
 <223> n es 5-metilcitosina

 <220>
 10 <221> misc_feature
 <222> (10)..(10)
 <223> n es 5-metilcitosina

 <220>
 15 <221> misc_feature
 <222> (12)..(12)
 <223> n es 5-metilcitosina

 <220>
 20 <221> misc_feature
 <222> (13)..(13)
 <223> n es 5-metilcitosina

 <220>
 25 <221> misc_feature
 <222> (15)..(15)
 <223> n es 5-metilcitosina

 <220>
 30 <221> misc_feature
 <222> (16)..(16)
 <223> n es 5-metilcitosina

 <220>
 35 <221> misc_feature
 <222> (18)..(18)
 <223> n es 5-metilcitosina

 <220>
 40 <221> misc_feature
 <222> (19)..(19)
 <223> n es 5-metilcitosina

 <220>
 45 <221> misc_feature
 <222> (21)..(21)
 <223> n es 5-metilcitosina

 <220>
 50 <221> misc_feature
 <222> (22)..(22)
 <223> n es 5-metilcitosina

 <220>
 55 <221> misc_feature
 <222> (24)..(24)
 <223> n es 5-metilcitosina

<400> 127
 ngngngngngn gnngngngng nngn
 24
 5

 <210> 128
 <211> 24
 <212> ARN
 10 <213> Artificial

 <220>
 <223> Oligonucleótido

 15
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> n es 5-metilcitosina
 20
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> n es 5-metilcitosina
 25
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 <223> n es 5-metilcitosina
 30
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (10)..(10)
 <223> n es 5-metilcitosina
 35
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (13)..(13)
 <223> n es 5-metilcitosina
 40
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (16)..(16)
 <223> n es 5-metilcitosina
 45
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (19)..(19)
 <223> n es 5-metilcitosina
 50
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (22)..(22)
 <223> n es 5-metilcitosina
 55
 <400> 128

ngcngcngcn gngcngcng cngc
24

- 5 <210> 129
<211> 27
<212> ARN
<213> Artificial

- 10 <220>
<223> Oligonucleótido

- <220>
- 15 <221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> n es 5-metilcitosina

- <220>
- 20 <221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> n es 5-metilcitosina

- <220>
- 25 <221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> n es 5-metilcitosina

- <220>
- 30 <221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> n es 5-metilcitosina

- <220>
- 35 <221> misc_feature
<222> (7)..(7)
<223> n es 5-metilcitosina

- <220>
- 40 <221> misc_feature
<222> (9)..(9)
<223> n es 5-metilcitosina

- <220>
- 45 <221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> n es 5-metilcitosina

- <220>
- 50 <221> misc_feature
<222> (12)..(12)
<223> n es 5-metilcitosina

- <220>
- 55 <221> misc_feature
<222> (13)..(13)
<223> n es 5-metilcitosina

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (15)..(15)
 5 <223> n es 5-metilcitosina

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (16)..(16)
 10 <223> n es 5-metilcitosina

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (18)..(18)
 15 <223> n es 5-metilcitosina

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (19)..(19)
 20 <223> n es 5-metilcitosina

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (21)..(21)
 25 <223> n es 5-metilcitosina

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (22)..(22)
 30 <223> n es 5-metilcitosina

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (24)..(24)
 35 <223> n es 5-metilcitosina

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (25)..(25)
 40 <223> n es 5-metilcitosina

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (27)..(27)
 45 <223> n es 5-metilcitosina

 <400> 129
 ngngngngnn gngngngng nngngn
 27
 50

 <210> 130
 <211> 27
 <212> ARN
 55 <213> Artificial

 <220>

<223> Oligonucleótido

<220>

5 <221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> n es 5-metilcitosina

<220>

10 <221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> n es a, c, g, o u

<220>

15 <221> misc_feature
<222> (7)..(7)
<223> n es 5-metilcitosina

<220>

20 <221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> n es 5-metilcitosina

<220>

25 <221> misc_feature
<222> (13)..(13)
<223> n es 5-metilcitosina

<220>

30 <221> misc_feature
<222> (16)..(16)
<223> n es 5-metilcitosina

<220>

35 <221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> n es 5-metilcitosina

<220>

40 <221> misc_feature
<222> (22)..(22)
<223> n es 5-metilcitosina

<220>

45 <221> misc_feature
<222> (25)..(25)
<223> n es 5-metilcitosina

<400> 130

50 ngngngngcn gngngngcng cngcngc
27

<210> 131

55 <211> 30
<212> ARN
<213> Artificial

<220>
<223> Oligonucleótido

5
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> n es 5-metilcitosina

10
<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> n es 5-metilcitosina

15
<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> n es 5-metilcitosina

20
<220>
<221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> n es 5-metilcitosina

25
<220>
<221> misc_feature
<222> (7)..(7)
<223> n es 5-metilcitosina

30
<220>
<221> misc_feature
<222> (9)..(9)
<223> n es 5-metilcitosina

35
<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> n es 5-metilcitosina

40
<220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(12)
<223> n es 5-metilcitosina

45
<220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(13)
<223> n es 5-metilcitosina

50
<220>
<221> misc_feature
<222> (15)..(15)
<223> n es 5-metilcitosina

55
<220>
<221> misc_feature

```

<222> (16)..(16)
<223> n es 5-metilcitosina

<220>
5 <221> misc_feature
<222> (18)..(18)
<223> n es 5-metilcitosina

<220>
10 <221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> n es 5-metilcitosina

<220>
15 <221> misc_feature
<222> (21)..(21)
<223> n es 5-metilcitosina

<220>
20 <221> misc_feature
<222> (22)..(22)
<223> n es 5-metilcitosina

<220>
25 <221> misc_feature
<222> (24)..(24)
<223> n es 5-metilcitosina

<220>
30 <221> misc_feature
<222> (25)..(25)
<223> n es 5-metilcitosina

<220>
35 <221> misc_feature
<222> (27)..(27)
<223> n es 5-metilcitosina

<220>
40 <221> misc_feature
<222> (28)..(28)
<223> n es 5-metilcitosina

<220>
45 <221> misc_feature
<222> (30)..(30)
<223> n es 5-metilcitosina

<400> 131
50 ngngngngngn gnngngngng nngngngngn
30

<210> 132
55 <211> 30
<212> ARN
<213> Artificial

```

<220>
<223> Oligonucleótido

5
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> n es 5-metilcitosina

10
<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> n es 5-metilcitosina

15
<220>
<221> misc_feature
<222> (7)..(7)
<223> n es 5-metilcitosina

20
<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> n es 5-metilcitosina

25
<220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(13)
<223> n es 5-metilcitosina

30
<220>
<221> misc_feature
<222> (16)..(16)
<223> n es 5-metilcitosina

35
<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> n es 5-metilcitosina

40
<220>
<221> misc_feature
<222> (22)..(22)
<223> n es 5-metilcitosina

45
<220>
<221> misc_feature
<222> (25)..(25)
<223> n es 5-metilcitosina

50
<220>
<221> misc_feature
<222> (28)..(28)
<223> n es 5-metilcitosina

55
<400> 132

ngcngcngcn gcnngcngcng cngcngcngc
30

- 5 <210> 133
<211> 12
<212> ARN
<213> Artificial

- 10 <220>
<223> Oligonucleótido

- <220>
- 15 <221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> n es 5-metilcitosina

- <220>
- 20 <221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> n es 5-metilcitosina

- <220>
- 25 <221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> n es 5-metilcitosina

- <220>
- 30 <221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> n es 5-metilcitosina

- <220>
- 35 <221> misc_feature
<222> (7)..(7)
<223> n es 5-metilcitosina

- <220>
- 40 <221> misc_feature
<222> (8)..(8)
<223> n es 5-metilcitosina

- <220>
- 45 <221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> n es 5-metilcitosina

- <220>
- 50 <221> misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> n es 5-metilcitosina

- <400> 133
- 55 nngnngnngn ng
12

<210> 134
 <211> 12
 <212> ARN
 5 <213> Artificial

 <220>
 <223> Oligonucleótido

 10
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> n es 5-metilcitosina

 15
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> n es 5-metilcitosina

 20
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (8)..(8)
 <223> n es 5-metilcitosina

 25
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (11)..(11)
 <223> n es 5-metilcitosina

 30
 <400> 134
 cngcngcngc ng
 12

 35
 <210> 135
 <211> 15
 <212> ARN
 <213> Artificial

 40
 <220>
 <223> Oligonucleótido

 45
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> n es 5-metilcitosina

 50
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> n es 5-metilcitosina

 55
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (4)..(4)

<223> n es 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 5 <222> (5)..(5)
 <223> n es 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 10 <222> (7)..(7)
 <223> n es 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 15 <222> (8)..(8)
 <223> n es 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 20 <222> (10)..(10)
 <223> n es 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 25 <222> (11)..(11)
 <223> n es 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 30 <222> (13)..(13)
 <223> n es 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 35 <222> (14)..(14)
 <223> n es 5-metilcitosina
 <400> 135
 nngnngnngn ngng
 40 15
 <210> 136
 <211> 15
 45 <212> ARN
 <213> Artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido
 50
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 55 <223> n es 5-metilcitosina
 <220>

<221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> n es 5-metilcitosina

5 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (8)..(8)
 <223> n es 5-metilcitosina

10 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (11)..(11)
 <223> n es 5-metilcitosina

15 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (14)..(14)
 <223> n es 5-metilcitosina

20 <400> 136
 cngcngcngc ngcng
 15

25 <210> 137
 <211> 18
 <212> ARN
 <213> Artificial

30 <220>
 <223> Oligonucleótido

<220>
 35 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> n es 5-metilcitosina

<220>
 40 <221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> n es 5-metilcitosina

<220>
 45 <221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> n es 5-metilcitosina

<220>
 50 <221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> n es 5-metilcitosina

<220>
 55 <221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 <223> n es 5-metilcitosina

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (8)..(8)
 5 <223> n es 5-metilcitosina

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (10)..(10)
 10 <223> n es 5-metilcitosina

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (11)..(11)
 15 <223> n es 5-metilcitosina

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (13)..(13)
 20 <223> n es 5-metilcitosina

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (14)..(14)
 25 <223> n es 5-metilcitosina

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (16)..(16)
 30 <223> n es 5-metilcitosina

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (17)..(17)
 35 <223> n es 5-metilcitosina

<400> 137
 nngnngnngn ngngngng
 18
 40

<210> 138
 <211> 18
 <212> ARN
 45 <213> Artificial

<220>
 <223> Oligonucleótido
 50

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> n es 5-metilcitosina
 55

<220>
 <221> misc_feature

<222> (5)..(5)
 <223> n es 5-metilcitosina

 <220>
 5 <221> misc_feature
 <222> (8)..(8)
 <223> n es 5-metilcitosina

 <220>
 10 <221> misc_feature
 <222> (11)..(11)
 <223> n es 5-metilcitosina

 <220>
 15 <221> misc_feature
 <222> (14)..(14)
 <223> n es 5-metilcitosina

 <220>
 20 <221> misc_feature
 <222> (17)..(17)
 <223> n es 5-metilcitosina

 <400> 138
 25 cngcngcngc ngcngcng
 18

 <210> 139
 30 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Artificial

 <220>
 35 <223> Oligonucleótido

 <220>
 <221> misc_feature
 40 <222> (1)..(1)
 <223> n es 5-metilcitosina

 <220>
 <221> misc_feature
 45 <222> (2)..(2)
 <223> n es 5-metilcitosina

 <220>
 <221> misc_feature
 50 <222> (4)..(4)
 <223> n es 5-metilcitosina

 <220>
 <221> misc_feature
 55 <222> (5)..(5)
 <223> n es 5-metilcitosina

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 <223> n es 5-metilcitosina
 5
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (8)..(8)
 <223> n es 5-metilcitosina
 10
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (10)..(10)
 <223> n es 5-metilcitosina
 15
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (11)..(11)
 <223> n es 5-metilcitosina
 20
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (13)..(13)
 <223> n es 5-metilcitosina
 25
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (14)..(14)
 <223> n es 5-metilcitosina
 30
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (16)..(16)
 <223> n es 5-metilcitosina
 35
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (17)..(17)
 <223> n es 5-metilcitosina
 40
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (19)..(19)
 <223> n es 5-metilcitosina
 45
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (20)..(20)
 <223> n es 5-metilcitosina
 50
 <400> 139
 nngnngnngn ngngnngnngn g
 21
 55
 <210> 140
 <211> 21

<212> ARN
 <213> Artificial

 <220>
 5 <223> Oligonucleótido

 <220>
 <221> misc_feature
 10 <222> (2)..(2)
 <223> n es 5-metilcitosina

 <220>
 <221> misc_feature
 15 <222> (5)..(5)
 <223> n es 5-metilcitosina

 <220>
 <221> misc_feature
 20 <222> (8)..(8)
 <223> n es 5-metilcitosina

 <220>
 <221> misc_feature
 25 <222> (11)..(11)
 <223> n es 5-metilcitosina

 <220>
 30 <221> misc_feature
 <222> (14)..(14)
 <223> n es 5-metilcitosina

 <220>
 35 <221> misc_feature
 <222> (17)..(17)
 <223> n es 5-metilcitosina

 <220>
 40 <221> misc_feature
 <222> (20)..(20)
 <223> n es 5-metilcitosina

 <400> 140
 45 cngcngcngc ngcngcngcn g
 21

 <210> 141
 50 <211> 24
 <212> ARN
 <213> Artificial

 <220>
 55 <223> Oligonucleótido

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> n es 5-metilcitosina
5
<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> n es 5-metilcitosina
10
<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> n es 5-metilcitosina
15
<220>
<221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> n es 5-metilcitosina
20
<220>
<221> misc_feature
<222> (7)..(7)
<223> n es 5-metilcitosina
25
<220>
<221> misc_feature
<222> (8)..(8)
<223> n es 5-metilcitosina
30
<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> n es 5-metilcitosina
35
<220>
<221> misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> n es 5-metilcitosina
40
<220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(13)
<223> n es 5-metilcitosina
45
<220>
<221> misc_feature
<222> (14)..(14)
<223> n es 5-metilcitosina
50
<220>
<221> misc_feature
<222> (16)..(16)
<223> n es 5-metilcitosina
55
<220>
<221> misc_feature

<222> (17)..(17)
 <223> n es 5-metilcitosina

<220>
 5 <221> misc_feature
 <222> (19)..(19)
 <223> n es 5-metilcitosina

<220>
 10 <221> misc_feature
 <222> (20)..(20)
 <223> n es 5-metilcitosina

<220>
 15 <221> misc_feature
 <222> (22)..(22)
 <223> n es 5-metilcitosina

<220>
 20 <221> misc_feature
 <222> (23)..(23)
 <223> n es 5-metilcitosina

<400> 141
 25 nngnngnngn ngngnngnngn gnng
 24

<210> 142
 30 <211> 24
 <212> ARN
 <213> Artificial

<220>
 35 <223> Oligonucleótido

<220>
 <221> misc_feature
 40 <222> (2)..(2)
 <223> n es 5-metilcitosina

<220>
 <221> misc_feature
 45 <222> (5)..(5)
 <223> n es 5-metilcitosina

<220>
 <221> misc_feature
 50 <222> (8)..(8)
 <223> n es 5-metilcitosina

<220>
 <221> misc_feature
 55 <222> (11)..(11)
 <223> n es 5-metilcitosina

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (14)..(14)
 <223> n es 5-metilcitosina
 5
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (17)..(17)
 <223> n es 5-metilcitosina
 10
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (20)..(20)
 <223> n es 5-metilcitosina
 15
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (23)..(23)
 <223> n es 5-metilcitosina
 20
 <400> 142
 cngcngcngc ngcngcngcn gcng
 24
 25
 <210> 143
 <211> 27
 <212> ARN
 30 <213> Artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido
 35
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> n es 5-metilcitosina
 40
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> n es 5-metilcitosina
 45
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> n es 5-metilcitosina
 50
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> n es 5-metilcitosina
 55
 <220>
 <221> misc_feature

<222> (7)..(7)
<223> n es 5-metilcitosina

<220>
5 <221> misc_feature
<222> (8)..(8)
<223> n es 5-metilcitosina

<220>
10 <221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> n es 5-metilcitosina

<220>
15 <221> misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> n es 5-metilcitosina

<220>
20 <221> misc_feature
<222> (13)..(13)
<223> n es 5-metilcitosina

<220>
25 <221> misc_feature
<222> (14)..(14)
<223> n es 5-metilcitosina

<220>
30 <221> misc_feature
<222> (16)..(16)
<223> n es 5-metilcitosina

<220>
35 <221> misc_feature
<222> (17)..(17)
<223> n es 5-metilcitosina

<220>
40 <221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> n es 5-metilcitosina

<220>
45 <221> misc_feature
<222> (20)..(20)
<223> n es 5-metilcitosina

<220>
50 <221> misc_feature
<222> (22)..(22)
<223> n es 5-metilcitosina

<220>
55 <221> misc_feature
<222> (23)..(23)
<223> n es 5-metilcitosina

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (25)..(25)
 5 <223> n es 5-metilcitosina

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (26)..(26)
 10 <223> n es 5-metilcitosina

 <400> 143
 nngnngnngn ngngngngnn gnngngng
 27
 15

 <210> 144
 <211> 27
 <212> ARN
 20 <213> Artificial

 <220>
 <223> Oligonucleótido
 25

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> n es 5-metilcitosina
 30

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> n es 5-metilcitosina
 35

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (8)..(8)
 <223> n es 5-metilcitosina
 40

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (11)..(11)
 <223> n es 5-metilcitosina
 45

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (14)..(14)
 <223> n es 5-metilcitosina
 50

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (17)..(17)
 <223> n es 5-metilcitosina
 55

 <220>
 <221> misc_feature

<222> (20)..(20)
 <223> n is a, c, g, or u

<220>
 5 <221> misc_feature
 <222> (23)..(23)
 <223> n es 5-metilcitosina

<220>
 10 <221> misc_feature
 <222> (26)..(26)
 <223> n es 5-metilcitosina

<400> 144
 15 cngcngcngc ngcngcngcn gcngcng
 27

<210> 145
 20 <211> 30
 <212> ARN
 <213> Artificial

<220>
 25 <223> Oligonucleótido

<220>
 <221> misc_feature
 30 <222> (1)..(1)
 <223> n es 5-metilcitosina

<220>
 <221> misc_feature
 35 <222> (2)..(2)
 <223> n es 5-metilcitosina

<220>
 <221> misc_feature
 40 <222> (4)..(4)
 <223> n es 5-metilcitosina

<220>
 <221> misc_feature
 45 <222> (5)..(5)
 <223> n es 5-metilcitosina

<220>
 <221> misc_feature
 50 <222> (7)..(7)
 <223> n es 5-metilcitosina

<220>
 <221> misc_feature
 55 <222> (8)..(8)
 <223> n es 5-metilcitosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> n es 5-metilcitosina
5

<220>
<221> misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> n es 5-metilcitosina
10

<220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(13)
<223> n es 5-metilcitosina
15

<220>
<221> misc_feature
<222> (14)..(14)
<223> n es 5-metilcitosina
20

<220>
<221> misc_feature
<222> (16)..(16)
<223> n es 5-metilcitosina
25

<220>
<221> misc_feature
<222> (17)..(17)
<223> n es 5-metilcitosina
30

<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> n es 5-metilcitosina
35

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(20)
<223> n es 5-metilcitosina
40

<220>
<221> misc_feature
<222> (22)..(22)
<223> n es 5-metilcitosina
45

<220>
<221> misc_feature
<222> (23)..(23)
<223> n es 5-metilcitosina
50

<220>
<221> misc_feature
<222> (25)..(25)
<223> n es 5-metilcitosina
55

<220>
<221> misc_feature

<222> (26)..(26)
 <223> n es 5-metilcitosina

 <220>
 5 <221> misc_feature
 <222> (28)..(28)
 <223> n es 5-metilcitosina

 <220>
 10 <221> misc_feature
 <222> (29)..(29)
 <223> n es 5-metilcitosina

 <400> 145
 15 nngnngnngn ngngnngnngn gnngnngnng
 30

 <210> 146
 20 <211> 30
 <212> ARN
 <213> Artificial

 <220>
 25 <223> Oligonucleótido

 <220>
 <221> misc_feature
 30 <222> (2)..(2)
 <223> n es 5-metilcitosina

 <220>
 <221> misc_feature
 35 <222> (5)..(5)
 <223> n es 5-metilcitosina

 <220>
 <221> misc_feature
 40 <222> (8)..(8)
 <223> n es 5-metilcitosina

 <220>
 <221> misc_feature
 45 <222> (11)..(11)
 <223> n es 5-metilcitosina

 <220>
 <221> misc_feature
 50 <222> (14)..(14)
 <223> n es 5-metilcitosina

 <220>
 <221> misc_feature
 55 <222> (17)..(17)
 <223> n es 5-metilcitosina

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (20)..(20)
 <223> n es 5-metilcitosina
 5
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (23)..(23)
 <223> n es 5-metilcitosina
 10
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (26)..(26)
 <223> n es 5-metilcitosina
 15
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (29)..(29)
 <223> n es 5-metilcitosina
 20
 <400> 146
 cngcngcngc ngcngcngcn gcngcngcng
 30
 25
 <210> 147
 <211> 12
 <212> ARN
 <213> Artificial
 30
 <220>
 <223> Oligonucleótido
 35
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> n es 5-metilcitosina
 40
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 <223> n es 5-metilcitosina
 45
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (9)..(9)
 <223> n es 5-metilcitosina
 50
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (12)..(12)
 <223> n es 5-metilcitosina
 55
 <400> 147
 uunuunuunu un
 12

<210> 148
 <211> 12
 5 <212> ARN
 <213> Artificial

 <220>
 <223> Oligonucleótido
 10

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 15 <223> n es 5-metiluracilo

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 20 <223> n es 5-metiluracilo

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 25 <223> n es 5-metiluracilo

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 30 <223> n es 5-metiluracilo

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 35 <223> n es 5-metiluracilo

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (8)..(8)
 40 <223> n es 5-metiluracilo

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (10)..(10)
 45 <223> n es 5-metiluracilo

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (11)..(11)
 50 <223> n es 5-metiluracilo

 <400> 148
 nncnncnncn nc
 12
 55

 <210> 149

<211> 15
 <212> ARN
 <213> Artificial

5 <220>
 <223> Oligonucleótido

<220>
 10 <221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> n es 5-metilcitosina

<220>
 15 <221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 <223> n es 5-metilcitosina

<220>
 20 <221> misc_feature
 <222> (9)..(9)
 <223> n es 5-metilcitosina

<220>
 25 <221> misc_feature
 <222> (12)..(12)
 <223> n es 5-metilcitosina

<220>
 30 <221> misc_feature
 <222> (15)..(15)
 <223> n es 5-metilcitosina

35 <400> 149
 uunuunuunu unuun
 15

40 <210> 150
 <211> 15
 <212> ARN
 <213> Artificial

45 <220>
 <223> Oligonucleótido

<220>
 50 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> n es 5-metiluracilo

<220>
 55 <221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> n es 5-metiluracilo

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 5 <223> n es 5-metiluracilo

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 10 <223> n es 5-metiluracilo

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 15 <223> n es 5-metiluracilo

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (8)..(8)
 20 <223> n es 5-metiluracilo

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (10)..(10)
 25 <223> n es 5-metiluracilo

 <220>
 <221> misc_feature
 30 <222> (11)..(11)
 <223> n es 5-metiluracilo

 <220>
 <221> misc_feature
 35 <222> (13)..(13)
 <223> n es 5-metiluracilo

 <220>
 <221> misc_feature
 40 <222> (14)..(14)
 <223> n es 5-metiluracilo

 <400> 150
 nncnncnncn ncnnc
 45 15

 <210> 151
 <211> 18
 50 <212> ARN
 <213> Artificial

 <220>
 <223> Oligonucleótido
 55

 <220>

<221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> n es 5-metilcitosina

5

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 <223> n es 5-metilcitosina

10

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (9)..(9)
 <223> n is a, c, g, or u

15

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (12)..(12)
 <223> n es 5-metilcitosina

20

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (15)..(15)
 <223> n es 5-metilcitosina

25

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (18)..(18)
 <223> n es 5-metilcitosina

30

<400> 151
 uunuunuunu unuunuun
 18

35

<210> 152
 <211> 18
 <212> ARN
 <213> Artificial

40

<220>
 <223> Oligonucleótido

45

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> n es 5-metiluracilo

50

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> n es 5-metiluracilo

55

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (4)..(4)

<223> n es 5-metiluracilo
<220>
<221> misc_feature
5 <222> (5)..(5)
<223> n es 5-metiluracilo

<220>
<221> misc_feature
10 <222> (7)..(7)
<223> n es 5-metiluracilo

<220>
<221> misc_feature
15 <222> (8)..(8)
<223> n es 5-metiluracilo

<220>
<221> misc_feature
20 <222> (10)..(10)
<223> n es 5-metiluracilo

<220>
<221> misc_feature
25 <222> (11)..(11)
<223> n es 5-metiluracilo

<220>
<221> misc_feature
30 <222> (13)..(13)
<223> n es 5-metiluracilo

<220>
<221> misc_feature
35 <222> (14)..(14)
<223> n es 5-metiluracilo

<220>
<221> misc_feature
40 <222> (16)..(16)
<223> n es 5-metiluracilo

<220>
<221> misc_feature
45 <222> (17)..(17)
<223> n es 5-metiluracilo

<400> 152
nncnncnncn ncnnncnc
50 18

<210> 153
<211> 21
55 <212> ARN
<213> Artificial

<220>
<223> Oligonucleótido

5 <220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> n es 5-metilcitosina

10 <220>
<221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> n es 5-metilcitosina

15 <220>
<221> misc_feature
<222> (9)..(9)
<223> n es 5-metilcitosina

20 <220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(12)
<223> n es 5-metilcitosina

25 <220>
<221> misc_feature
<222> (15)..(15)
<223> n es 5-metilcitosina

30 <220>
<221> misc_feature
<222> (18)..(18)
<223> n es 5-metilcitosina

35 <220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(21)
<223> n es 5-metilcitosina

40 <400> 153
uunuunuunu unuunuunu n
21

45 <210> 154
<211> 21
<212> ARN
<213> Artificial

50 <220>
<223> Oligonucleótido

55 <220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)

<223> n es 5-metiluracilo

<220>
<221> misc_feature
5 <222> (2)..(2)
<223> n es 5-metiluracilo

<220>
<221> misc_feature
10 <222> (4)..(4)
<223> n es 5-metiluracilo

<220>
<221> misc_feature
15 <222> (5)..(5)
<223> n es 5-metiluracilo

<220>
<221> misc_feature
20 <222> (7)..(7)
<223> n es 5-metiluracilo

<220>
<221> misc_feature
25 <222> (8)..(8)
<223> n es 5-metiluracilo

<220>
<221> misc_feature
30 <222> (10)..(10)
<223> n es 5-metiluracilo

<220>
<221> misc_feature
35 <222> (11)..(11)
<223> n es 5-metiluracilo

<220>
<221> misc_feature
40 <222> (13)..(13)
<223> n es 5-metiluracilo

<220>
<221> misc_feature
45 <222> (14)..(14)
<223> n es 5-metiluracilo

<220>
<221> misc_feature
50 <222> (16)..(16)
<223> n es 5-metiluracilo

<220>
<221> misc_feature
55 <222> (17)..(17)
<223> n es 5-metiluracilo

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (19)..(19)
 <223> n es 5-metiluracilo
 5

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (20)..(20)
 10 <223> n es 5-metiluracilo

<400> 154
 nncnncnncn ncnncnncnn c
 21
 15

<210> 155
 <211> 21
 <212> ARN
 20 <213> Artificial

<220>
 <223> Oligonucleótido
 25

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 30 <223> n es 5-metiluracilo

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 35 <223> n es 5-metiluracilo

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 40 <223> n es 5-metilcitosina

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 45 <223> n es 5-metiluracilo

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 50 <223> n es 5-metiluracilo

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 55 <223> n es 5-metilcitosina

<220>

<221> misc_feature
<222> (7)..(7)
<223> n es 5-metiluracilo

5 <220>
<221> misc_feature
<222> (8)..(8)
<223> n es 5-metiluracilo

10 <220>
<221> misc_feature
<222> (9)..(9)
<223> n es 5-metilcitosina

15 <220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> n es 5-metiluracilo

20 <220>
<221> misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> n es 5-metiluracilo

25 <220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(12)
<223> n es 5-metilcitosina

30 <220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(13)
<223> n es 5-metiluracilo

35 <220>
<221> misc_feature
<222> (14)..(14)
<223> n es 5-metiluracilo

40 <220>
<221> misc_feature
<222> (15)..(15)
<223> n es 5-metilcitosina

45 <220>
<221> misc_feature
<222> (16)..(16)
<223> n es 5-metiluracilo

50 <220>
<221> misc_feature
<222> (17)..(17)
<223> n es 5-metiluracilo

55 <220>
<221> misc_feature
<222> (18)..(18)

<223> n es 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 5 <222> (19)..(19)
 <223> n es 5-metiluracilo
 <220>
 <221> misc_feature
 10 <222> (20)..(20)
 <223> n es 5-metiluracilo
 <220>
 <221> misc_feature
 15 <222> (21)..(21)
 <223> n es 5-metilcitosina
 <400> 155
 20 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn n
 21
 <210> 156
 25 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Artificial
 <220>
 30 <223> Oligonucleótido
 <220>
 35 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> n es 5-metiluracilo
 <220>
 40 <221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> n es 5-metiluracilo
 <220>
 45 <221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> n es 5-metilcitosina
 <220>
 50 <221> misc_feature
 <222> (19)..(19)
 <223> n es 5-metiluracilo
 <220>
 55 <221> misc_feature
 <222> (20)..(20)
 <223> n es 5-metiluracilo

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (21)..(21)
 5 <223> n es 5-metilcitosina

 <400> 156
 nnnuucuucu ucuucuucnn n
 21
 10

 <210> 157
 <211> 21
 <212> ARN
 15 <213> Artificial

 <220>
 <223> Oligonucleótido

 20
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> n es 5-metiluracilo
 25
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> n es 5-metiluracilo
 30
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> n es 5-metilcitosina
 35
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 <223> n es 5-metiluracilo
 40
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (8)..(8)
 <223> n es 5-metiluracilo
 45
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (9)..(9)
 <223> n es 5-metilcitosina
 50
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (13)..(13)
 <223> n es 5-metiluracilo
 55
 <220>
 <221> misc_feature

<222> (14)..(14)
 <223> n es 5-metiluracilo

 <220>
 5 <221> misc_feature
 <222> (15)..(15)
 <223> n es 5-metilcitosina

 <220>
 10 <221> misc_feature
 <222> (19)..(19)
 <223> n es 5-metiluracilo

 <220>
 15 <221> misc_feature
 <222> (20)..(20)
 <223> n es 5-metiluracilo

 <220>
 20 <221> misc_feature
 <222> (21)..(21)
 <223> n es 5-metilcitosina

 <400> 157
 25 nnnuucnnnu ucnnnuucnn n
 21

 <210> 158
 30 <211> 24
 <212> ARN
 <213> Artificial

 <220>
 35 <223> Oligonucleótido

 <220>
 <221> misc_feature
 40 <222> (3)..(3)
 <223> n es 5-metilcitosina

 <220>
 <221> misc_feature
 45 <222> (6)..(6)
 <223> n es 5-metilcitosina

 <220>
 <221> misc_feature
 50 <222> (9)..(9)
 <223> n es 5-metilcitosina

 <220>
 <221> misc_feature
 55 <222> (12)..(12)
 <223> n es 5-metilcitosina

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (15)..(15)
 <223> n es 5-metilcitosina
 5
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (18)..(18)
 <223> n es 5-metilcitosina
 10
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (21)..(21)
 <223> n es 5-metilcitosina
 15
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (24)..(24)
 <223> n es 5-metilcitosina
 20
 <400> 158
 uunuunuunu unuunuunuu nuun
 24
 25
 <210> 159
 <211> 24
 <212> ARN
 <213> Artificial
 30
 <220>
 <223> Oligonucleótido
 35
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> n es 5-metiluracilo
 40
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> n es 5-metiluracilo
 45
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> n es 5-metiluracilo
 50
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> n es 5-metiluracilo
 55
 <220>
 <221> misc_feature

<222> (7)..(7)
<223> n es 5-metiluracilo

<220>
5 <221> misc_feature
<222> (8)..(8)
<223> n es 5-metiluracilo

<220>
10 <221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> n es 5-metiluracilo

<220>
15 <221> misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> n es 5-metiluracilo

<220>
20 <221> misc_feature
<222> (13)..(13)
<223> n es 5-metiluracilo

<220>
25 <221> misc_feature
<222> (14)..(14)
<223> n es 5-metiluracilo

<220>
30 <221> misc_feature
<222> (16)..(16)
<223> n es 5-metiluracilo

<220>
35 <221> misc_feature
<222> (17)..(17)
<223> n es 5-metiluracilo

<220>
40 <221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> n es 5-metiluracilo

<220>
45 <221> misc_feature
<222> (20)..(20)
<223> n es 5-metiluracilo

<220>
50 <221> misc_feature
<222> (22)..(22)
<223> n es 5-metiluracilo

<220>
55 <221> misc_feature
<222> (23)..(23)
<223> n es 5-metiluracilo

<400> 159
 nncnncnncn ncnncnncnn cnc
 24
 5

 <210> 160
 <211> 27
 <212> ARN
 10 <213> Artificial

 <220>
 <223> Oligonucleótido

 15
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> n es 5-metilcitosina
 20
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 <223> n es 5-metilcitosina
 25
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (9)..(9)
 <223> n es 5-metilcitosina
 30
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (12)..(12)
 <223> n es 5-metilcitosina
 35
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (15)..(15)
 <223> n es 5-metilcitosina
 40
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (18)..(18)
 <223> n es 5-metilcitosina
 45
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (21)..(21)
 <223> n es 5-metilcitosina
 50
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (24)..(24)
 <223> n es 5-metilcitosina
 55
 <220>

<221> misc_feature
 <222> (27)..(27)
 <223> n es 5-metilcitosina
 5
 <400> 160
 uunuunuunu unuunuunu nuunuun
 27
 10
 <210> 161
 <211> 27
 <212> ARN
 <213> Artificial
 15
 <220>
 <223> Oligonucleótido
 20
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> n es 5-metiluracilo
 25
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> n es 5-metiluracilo
 30
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> n es 5-metiluracilo
 35
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> n es 5-metiluracilo
 40
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 <223> n es 5-metiluracilo
 45
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (8)..(8)
 <223> n es 5-metiluracilo
 50
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (10)..(10)
 <223> n es 5-metiluracilo
 55
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (11)..(11)

```

    <223> n es 5-metiluracilo
    <220>
    <221> misc_feature
5   <222> (13)..(13)
    <223> n es a, c, g, o u

    <220>
    <221> misc_feature
10  <222> (14)..(14)
    <223> n es 5-metiluracilo

    <220>
    <221> misc_feature
15  <222> (16)..(16)
    <223> n es 5-metiluracilo

    <220>
    <221> misc_feature
20  <222> (17)..(17)
    <223> n es 5-metiluracilo

    <220>
    <221> misc_feature
25  <222> (19)..(19)
    <223> n es 5-metiluracilo

    <220>
    <221> misc_feature
30  <222> (20)..(20)
    <223> n es 5-metiluracilo

    <220>
    <221> misc_feature
35  <222> (22)..(22)
    <223> n es 5-metiluracilo

    <220>
    <221> misc_feature
40  <222> (23)..(23)
    <223> n es 5-metiluracilo

    <220>
    <221> misc_feature
45  <222> (25)..(25)
    <223> n es 5-metiluracilo

    <220>
    <221> misc_feature
50  <222> (26)..(26)
    <223> n es 5-metiluracilo

    <400> 161
55  nncnncnncn ncnnncnncn cncnnc
    27

```

<210> 162
<211> 30
<212> ARN
<213> Artificial

5
<220>
<223> Oligonucleótido

10
<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> n es 5-metilcitosina

15
<220>
<221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> n es 5-metilcitosina

20
<220>
<221> misc_feature
<222> (9)..(9)
<223> n es 5-metilcitosina

25
<220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(12)
<223> n es 5-metilcitosina

30
<220>
<221> misc_feature
<222> (15)..(15)
<223> n es 5-metilcitosina

35
<220>
<221> misc_feature
<222> (18)..(18)
<223> n es 5-metilcitosina

40
<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(21)
<223> n es 5-metilcitosina

45
<220>
<221> misc_feature
<222> (24)..(24)
<223> n es 5-metilcitosina

50
<220>
<221> misc_feature
<222> (27)..(27)
<223> n es 5-metilcitosina

55
<220>
<221> misc_feature
<222> (30)..(30)

<223> n es 5-metilcitosina
 <400> 162
 uunuunuunu unuunuunu nuunuunuun
 5 30

 <210> 163
 <211> 30
 10 <212> ARN
 <213> Artificial

 <220>
 <223> Oligonucleótido
 15

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 20 <223> n es 5-metiluracilo

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 25 <223> n es 5-metiluracilo

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 30 <223> n es 5-metiluracilo

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 35 <223> n es 5-metiluracilo

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 40 <223> n es 5-metiluracilo

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (8)..(8)
 45 <223> n es 5-metiluracilo

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (10)..(10)
 50 <223> n es 5-metiluracilo

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (11)..(11)
 55 <223> n es 5-metiluracilo

 <220>

<221> misc_feature
<222> (13)..(13)
<223> n es 5-metiluracilo

5 <220>
<221> misc_feature
<222> (14)..(14)
<223> n es 5-metiluracilo

10 <220>
<221> misc_feature
<222> (16)..(16)
<223> n es 5-metiluracilo

15 <220>
<221> misc_feature
<222> (17)..(17)
<223> n es 5-metiluracilo

20 <220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> n es 5-metiluracilo

25 <220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(20)
<223> n es 5-metiluracilo

30 <220>
<221> misc_feature
<222> (22)..(22)
<223> n es 5-metiluracilo

35 <220>
<221> misc_feature
<222> (23)..(23)
<223> n es 5-metiluracilo

40 <220>
<221> misc_feature
<222> (25)..(25)
<223> n es 5-metiluracilo

45 <220>
<221> misc_feature
<222> (26)..(26)
<223> n es 5-metiluracilo

50 <220>
<221> misc_feature
<222> (28)..(28)
<223> n es 5-metiluracilo

55 <220>
<221> misc_feature

<222> (29)..(29)
 <223> n es 5-metiluracilo

 <400> 163
 5 nncnncnncn ncnncnncnn cncnncnnc
 30

 <210> 164
 10 <211> 33
 <212> ARN
 <213> Artificial

 <220>
 15 <223> Oligonucleótido

 <220>
 <221> misc_feature
 20 <222> (3)..(3)
 <223> n es 5-metilcitosina

 <220>
 <221> misc_feature
 25 <222> (6)..(6)
 <223> n es 5-metilcitosina

 <220>
 <221> misc_feature
 30 <222> (9)..(9)
 <223> n es 5-metilcitosina

 <220>
 <221> misc_feature
 35 <222> (12)..(12)
 <223> n es 5-metilcitosina

 <220>
 <221> misc_feature
 40 <222> (15)..(15)
 <223> n es 5-metilcitosina

 <220>
 <221> misc_feature
 45 <222> (18)..(18)
 <223> n es 5-metilcitosina

 <220>
 <221> misc_feature
 50 <222> (21)..(21)
 <223> n es 5-metilcitosina

 <220>
 <221> misc_feature
 55 <222> (24)..(24)
 <223> n es 5-metilcitosina

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (27)..(27)
 <223> n es 5-metilcitosina
 5
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (30)..(30)
 <223> n es 5-metilcitosina
 10
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (33)..(33)
 <223> n es 5-metilcitosina
 15
 <400> 164
 uunuunuunu unuunuunuu nuunuunuun uun
 33
 20
 <210> 165
 <211> 33
 <212> ARN
 <213> Artificial
 25
 <220>
 <223> Oligonucleótido
 30
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> n es 5-metiluracilo
 35
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> n es 5-metiluracilo
 40
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> n es 5-metiluracilo
 45
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> n es 5-metiluracilo
 50
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 <223> n es 5-metiluracilo
 55
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (8)..(8)

<223> n es 5-metiluracilo

<220>
<221> misc_feature
5 <222> (10)..(10)
<223> n es 5-metiluracilo

<220>
<221> misc_feature
10 <222> (11)..(11)
<223> n es 5-metiluracilo

<220>
<221> misc_feature
15 <222> (13)..(13)
<223> n es 5-metiluracilo

<220>
<221> misc_feature
20 <222> (14)..(14)
<223> n es 5-metiluracilo

<220>
<221> misc_feature
25 <222> (16)..(16)
<223> n es 5-metiluracilo

<220>
<221> misc_feature
30 <222> (17)..(17)
<223> n es 5-metiluracilo

<220>
<221> misc_feature
35 <222> (19)..(19)
<223> n es 5-metiluracilo

<220>
<221> misc_feature
40 <222> (20)..(20)
<223> n es 5-metiluracilo

<220>
<221> misc_feature
45 <222> (22)..(22)
<223> n es 5-metiluracilo

<220>
<221> misc_feature
50 <222> (23)..(23)
<223> n es 5-metiluracilo

<220>
<221> misc_feature
55 <222> (25)..(25)
<223> n es 5-metiluracilo

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (26)..(26)
 <223> n es 5-metiluracilo
 5
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (28)..(28)
 <223> n es 5-metiluracilo
 10
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (29)..(29)
 <223> n es 5-metiluracilo
 15
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (31)..(31)
 <223> n es 5-metiluracilo
 20
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (32)..(32)
 <223> n es 5-metiluracilo
 25
 <400> 165
 nncnncnncn ncnncnncnn cncnncnnc nnc
 33
 30
 <210> 166
 <211> 36
 <212> ARN
 <213> Artificial
 35
 <220>
 <223> Oligonucleótido
 40
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> n es 5-metilcitosina
 45
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 <223> n es 5-metilcitosina
 50
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (9)..(9)
 <223> n es 5-metilcitosina
 55
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (12)..(12)

<223> n es 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 5 <222> (15)..(15)
 <223> n es 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 10 <222> (18)..(18)
 <223> n es 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 15 <222> (21)..(21)
 <223> n es 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 20 <222> (24)..(24)
 <223> n es 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 25 <222> (27)..(27)
 <223> n es 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 30 <222> (30)..(30)
 <223> n es 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 35 <222> (33)..(33)
 <223> n es 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 40 <222> (36)..(36)
 <223> n es 5-metilcitosina
 <400> 166
 uunuunuunu unuunuunu nuunuunuun uunuun
 45 36
 <210> 167
 <211> 36
 50 <212> ARN
 <213> Artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido
 55
 <220>

<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> n es 5-metiluracilo

5 <220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> n es 5-metiluracilo

10 <220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> n es 5-metiluracilo

15 <220>
<221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> n es 5-metiluracilo

20 <220>
<221> misc_feature
<222> (7)..(7)
<223> n es 5-metiluracilo

25 <220>
<221> misc_feature
<222> (8)..(8)
<223> n es 5-metiluracilo

30 <220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> n es 5-metiluracilo

35 <220>
<221> misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> n es 5-metiluracilo

40 <220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(13)
<223> n es 5-metiluracilo

45 <220>
<221> misc_feature
<222> (14)..(14)
<223> n es 5-metiluracilo

50 <220>
<221> misc_feature
<222> (16)..(16)
<223> n es 5-metiluracilo

55 <220>
<221> misc_feature
<222> (17)..(17)

<223> n es 5-metiluracilo

<220>
<221> misc_feature
5 <222> (19)..(19)
<223> n es 5-metiluracilo

<220>
<221> misc_feature
10 <222> (20)..(20)
<223> n es 5-metiluracilo

<220>
<221> misc_feature
15 <222> (22)..(22)
<223> n es 5-metiluracilo

<220>
<221> misc_feature
20 <222> (23)..(23)
<223> n es 5-metiluracilo

<220>
<221> misc_feature
25 <222> (25)..(25)
<223> n es 5-metiluracilo

<220>
<221> misc_feature
30 <222> (26)..(26)
<223> n es 5-metiluracilo

<220>
<221> misc_feature
35 <222> (28)..(28)
<223> n es 5-metiluracilo

<220>
<221> misc_feature
40 <222> (29)..(29)
<223> n es 5-metiluracilo

<220>
<221> misc_feature
45 <222> (31)..(31)
<223> n es 5-metiluracilo

<220>
<221> misc_feature
50 <222> (32)..(32)
<223> n es 5-metiluracilo

<220>
<221> misc_feature
55 <222> (34)..(34)
<223> n es 5-metiluracilo

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (35)..(35)
 <223> n es 5-metiluracilo
 5
 <400> 167
 nncnncnncn ncnncnncnn cncnncnnc nncnnc
 36
 10
 <210> 168
 <211> 12
 <212> ARN
 <213> Artificial
 15
 <220>
 <223> Oligonucleótido
 20
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> n es 5-metilcitosina
 25
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 <223> n es 5-metilcitosina
 30
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (9)..(9)
 <223> n es 5-metilcitosina
 35
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (12)..(12)
 <223> n es 5-metilcitosina
 40
 <400> 168
 ggngggngng gn
 12
 45
 <210> 169
 <211> 15
 <212> ARN
 <213> Artificial
 50
 <220>
 <223> Oligonucleótido
 55
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> n es 5-metilcitosina

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 5 <223> n es 5-metilcitosina

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (9)..(9)
 10 <223> n es 5-metilcitosina

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (12)..(12)
 15 <223> n es 5-metilcitosina

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (15)..(15)
 20 <223> n es 5-metilcitosina

<400> 169
 ggnggnggng gnggn
 15
 25

<210> 170
 <211> 18
 <212> ARN
 30 <213> Artificial

<220>
 <223> Oligonucleótido
 35

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> n es 5-metilcitosina
 40

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 <223> n es 5-metilcitosina
 45

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (9)..(9)
 <223> n es 5-metilcitosina
 50

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (12)..(12)
 <223> n es 5-metilcitosina
 55

<220>
 <221> misc_feature

<222> (15)..(15)
 <223> n es 5-metilcitosina

<220>
 5 <221> misc_feature
 <222> (18)..(18)
 <223> n es 5-metilcitosina

<400> 170
 10 ggngggngng gnggnggn
 18

<210> 171
 15 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Artificial

<220>
 20 <223> Oligonucleótido

<220>
 <221> misc_feature
 25 <222> (3)..(3)
 <223> n es 5-metilcitosina

<220>
 <221> misc_feature
 30 <222> (6)..(6)
 <223> n es 5-metilcitosina

<220>
 <221> misc_feature
 35 <222> (9)..(9)
 <223> n es 5-metilcitosina

<220>
 <221> misc_feature
 40 <222> (12)..(12)
 <223> n es 5-metilcitosina

<220>
 <221> misc_feature
 45 <222> (15)..(15)
 <223> n es 5-metilcitosina

<220>
 <221> misc_feature
 50 <222> (18)..(18)
 <223> n es 5-metilcitosina

<220>
 <221> misc_feature
 55 <222> (21)..(21)
 <223> n es 5-metilcitosina

<400> 171
 ggngggngng gnggngngg n
 21

5

<210> 172
 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Artificial

10

<220>
 <223> Oligonucleótido

15

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> n es 5-metilcitosina

20

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (21)..(21)
 <223> n es 5-metilcitosina

25

<400> 172
 ggnggcggcg gcggcggcgg n
 21

30

<210> 173
 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Artificial

35

<220>
 <223> Oligonucleótido

40

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> n es 5-metilcitosina

45

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (9)..(9)
 <223> n es 5-metilcitosina

50

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (15)..(15)
 <223> n es 5-metilcitosina

55

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (21)..(21)
 <223> n es 5-metilcitosina

<400> 173
 ggngggcgng gcgngggcg n
 21
 5

<210> 174
 <211> 21
 <212> ARN
 10 <213> Artificial

<220>
 <223> Oligonucleótido

15

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (9)..(9)
 <223> n es 5-metilcitosina

20

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (12)..(12)
 <223> n es 5-metilcitosina

25

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (15)..(15)
 <223> n es 5-metilcitosina

30

<400> 174
 ggcggcgng gngngggcg c
 21

35

<210> 175
 <211> 24
 <212> ARN
 <213> Artificial

40

<220>
 <223> Oligonucleótido

45

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> n es 5-metilcitosina

50

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 <223> n es 5-metilcitosina

55

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (9)..(9)

<223> n es 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 5 <222> (12)..(12)
 <223> n es 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 10 <222> (15)..(15)
 <223> n es 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 15 <222> (18)..(18)
 <223> n es 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 20 <222> (21)..(21)
 <223> n es 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 25 <222> (24)..(24)
 <223> n es 5-metilcitosina
 <400> 175
 ggngggngng gngggngng nggn
 30 24
 <210> 176
 <211> 27
 35 <212> ARN
 <213> Artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido
 40
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 45 <223> n es 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 50 <223> n es 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (9)..(9)
 55 <223> n es 5-metilcitosina
 <220>

<221> misc_feature
 <222> (12)..(12)
 <223> n es 5-metilcitosina

5 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (15)..(15)
 <223> n es 5-metilcitosina

10 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (18)..(18)
 <223> n es 5-metilcitosina

15 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (21)..(21)
 <223> n es 5-metilcitosina

20 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (24)..(24)
 <223> n es 5-metilcitosina

25 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (27)..(27)
 <223> n es 5-metilcitosina

30 <400> 176
 ggngngngng gnggngngng ngngngn
 27

35 <210> 177
 <211> 30
 <212> ARN
 <213> Artificial

40 <220>
 <223> Oligonucleótido

<220>
 45 <221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> n es 5-metilcitosina

<220>
 50 <221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 <223> n es 5-metilcitosina

<220>
 55 <221> misc_feature
 <222> (9)..(9)
 <223> n es 5-metilcitosina

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (12)..(12)
 5 <223> n es 5-metilcitosina

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (15)..(15)
 10 <223> n es 5-metilcitosina

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (18)..(18)
 15 <223> n es 5-metilcitosina

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (21)..(21)
 20 <223> n es 5-metilcitosina

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (24)..(24)
 25 <223> n es 5-metilcitosina

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (27)..(27)
 30 <223> n es 5-metilcitosina

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (30)..(30)
 35 <223> n es 5-metilcitosina

<400> 177
 ggngngngng gnggngngng nggngngngn
 30
 40

<210> 178
 <211> 12
 <212> ARN
 45 <213> Artificial

<220>
 <223> Oligonucleótido
 50

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> n es 5-metilcitosina
 55

<220>
 <221> misc_feature

<222> (4)..(4)
 <223> n es 5-metilcitosina

<220>
 5 <221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 <223> n es 5-metilcitosina

<220>
 10 <221> misc_feature
 <222> (10)..(10)
 <223> n es 5-metilcitosina

<400> 178
 15 nggnggnggn gg
 12

<210> 179
 20 <211> 15
 <212> ARN
 <213> Artificial

<220>
 25 <223> Oligonucleótido

<220>
 <221> misc_feature
 30 <222> (1)..(1)
 <223> n es 5-metilcitosina

<220>
 <221> misc_feature
 35 <222> (4)..(4)
 <223> n es 5-metilcitosina

<220>
 <221> misc_feature
 40 <222> (7)..(7)
 <223> n es 5-metilcitosina

<220>
 <221> misc_feature
 45 <222> (10)..(10)
 <223> n es 5-metilcitosina

<220>
 <221> misc_feature
 50 <222> (13)..(13)
 <223> n es 5-metilcitosina

<400> 179
 55 nggnggnggn ggngg
 15

<210> 180
 <211> 18
 <212> ARN
 <213> Artificial
 5
 <220>
 <223> Oligonucleótido

 10 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> n es 5-metilcitosina

 15 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> n es 5-metilcitosina

 20 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 <223> n es 5-metilcitosina

 25 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (10)..(10)
 <223> n es 5-metilcitosina

 30 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (13)..(13)
 <223> n es 5-metilcitosina

 35 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (16)..(16)
 <223> n es 5-metilcitosina

 40 <400> 180
 nggnggnggn ggnggngg
 18

 45 <210> 181
 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Artificial

 50 <220>
 <223> Oligonucleótido

 <220>
 55 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> n es 5-metilcitosina

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 5 <223> n es 5-metilcitosina

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 10 <223> n es 5-metilcitosina

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (10)..(10)
 15 <223> n es 5-metilcitosina

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (13)..(13)
 20 <223> n es 5-metilcitosina

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (16)..(16)
 25 <223> n es 5-metilcitosina

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (19)..(19)
 30 <223> n es 5-metilcitosina

<400> 181
 nggnggnggn ggnggngngng g
 21
 35

<210> 182
 <211> 24
 <212> ARN
 40 <213> Artificial

<220>
 <223> Oligonucleótido
 45

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> n es 5-metilcitosina
 50

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> n es 5-metilcitosina
 55

<220>
 <221> misc_feature

<222> (7)..(7)
 <223> n es 5-metilcitosina

 <220>
 5 <221> misc_feature
 <222> (10)..(10)
 <223> n es 5-metilcitosina

 <220>
 10 <221> misc_feature
 <222> (13)..(13)
 <223> n es 5-metilcitosina

 <220>
 15 <221> misc_feature
 <222> (16)..(16)
 <223> n es 5-metilcitosina

 <220>
 20 <221> misc_feature
 <222> (19)..(19)
 <223> n es 5-metilcitosina

 <220>
 25 <221> misc_feature
 <222> (22)..(22)
 <223> n es 5-metilcitosina

 <400> 182
 30 nggnggnggn ggnggnggng gngg
 24

 <210> 183
 35 <211> 27
 <212> ARN
 <213> Artificial

 <220>
 40 <223> Oligonucleótido

 <220>
 <221> misc_feature
 45 <222> (1)..(1)
 <223> n es 5-metilcitosina

 <220>
 <221> misc_feature
 50 <222> (4)..(4)
 <223> n es 5-metilcitosina

 <220>
 <221> misc_feature
 55 <222> (7)..(7)
 <223> n es 5-metilcitosina

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (10)..(10)
 <223> n es 5-metilcitosina
 5
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (13)..(13)
 <223> n es 5-metilcitosina
 10
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (16)..(16)
 <223> n es 5-metilcitosina
 15
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (19)..(19)
 <223> n es 5-metilcitosina
 20
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (22)..(22)
 <223> n es 5-metilcitosina
 25
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (25)..(25)
 <223> n es 5-metilcitosina
 30
 <400> 183
 nggnggnggn ggnggnggng gnggngg
 27
 35
 <210> 184
 <211> 30
 <212> ARN
 <213> Artificial
 40
 <220>
 <223> Oligonucleótido
 45
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> n es 5-metilcitosina
 50
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> n es 5-metilcitosina
 55
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (7)..(7)

<223> n es 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 5 <222> (10)..(10)
 <223> n es 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 10 <222> (13)..(13)
 <223> n es 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 15 <222> (16)..(16)
 <223> n es 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 20 <222> (19)..(19)
 <223> n es 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 25 <222> (22)..(22)
 <223> n es 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 30 <222> (25)..(25)
 <223> n es 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 35 <222> (28)..(28)
 <223> n es 5-metilcitosina
 <400> 184
 40 ngngngngngn ggngngngng gngngngngg
 30
 <210> 185
 <211> 15
 45 <212> ARN
 <213> Artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido
 50
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 55 <223> n es 2,6-diaminopurina
 <220>

<221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> n es 2,6-diaminopurina

5 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> n es 2,6-diaminopurina

10 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 <223> n es 2,6-diaminopurina

15 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (8)..(8)
 <223> n es 2,6-diaminopurina

20 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (9)..(9)
 <223> n es 2,6-diaminopurina

25 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (11)..(11)
 <223> n es 2,6-diaminopurina

30 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (13)..(13)
 <223> n es 2,6-diaminopurina

35 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (14)..(14)
 <223> n es 2,6-diaminopurina

40 <400> 185
 ngnnungnnu ngnnu
 15

45 <210> 186
 <211> 20
 <212> ARN
 <213> Artificial

50 <220>
 <223> Oligonucleótido

<220>
 55 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> n es 2,6-diaminopurina

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 5 <223> n es 2,6-diaminopurina

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 10 <223> n es 2,6-diaminopurina

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 15 <223> n es 2,6-diaminopurina

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (8)..(8)
 20 <223> n es 2,6-diaminopurina

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (9)..(9)
 25 <223> n es 2,6-diaminopurina

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (11)..(11)
 30 <223> n es 2,6-diaminopurina

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (13)..(13)
 35 <223> n es 2,6-diaminopurina

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (14)..(14)
 40 <223> n es 2,6-diaminopurina

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (16)..(16)
 45 <223> n es 2,6-diaminopurina

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (18)..(18)
 50 <223> n es 2,6-diaminopurina

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (19)..(19)
 55 <223> n es 2,6-diaminopurina

 <400> 186

ngnnungnu ngnnungnu
20

5 <210> 187
<211> 20
<212> ARN
<213> Artificial

10 <220>
<223> Oligonucleotide

<220>
15 <221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> n es 2,6-diaminopurina

<220>
20 <221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> n es 2,6-diaminopurina

<220>
25 <221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> n es 2,6-diaminopurina

<220>
30 <221> misc_feature
<222> (16)..(16)
<223> n es 2,6-diaminopurina

<220>
35 <221> misc_feature
<222> (18)..(18)
<223> n es 2,6-diaminopurina

<220>
40 <221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> n es 2,6-diaminopurina

<400> 187
45 ngnnuagaau agaaungnu
20

<210> 188
50 <211> 20
<212> ARN
<213> Artificial

<220>
55 <223> Oligonucleótido

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> n es 2,6-diaminopurina
 5
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> n es 2,6-diaminopurina
 10
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> n es 2,6-diaminopurina
 15
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (11)..(11)
 <223> n es 2,6-diaminopurina
 20
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (13)..(13)
 <223> n es 2,6-diaminopurina
 25
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (14)..(14)
 <223> n es 2,6-diaminopurina
 30
 <400> 188
 ngnnuagaau ngnnuagaau
 20
 35
 <210> 189
 <211> 20
 <212> ARN
 <213> Artificial
 40
 <220>
 <223> Oligonucleótido
 45
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> n es 2,6-diaminopurina
 50
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (8)..(8)
 <223> n es 2,6-diaminopurina
 55
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (9)..(9)

<223> n es 2,6-diaminopurina
 <220>
 <221> misc_feature
 5 <222> (11)..(11)
 <223> n es 2,6-diaminopurina
 <220>
 <221> misc_feature
 10 <222> (18)..(18)
 <223> n es 2,6-diaminopurina
 <220>
 <221> misc_feature
 15 <222> (19)..(19)
 <223> n es 2,6-diaminopurina
 <400> 189
 ngaauagnnu ngaauagnnu
 20 20
 <210> 190
 <211> 25
 25 <212> ARN
 <213> Artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido
 30
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 35 <223> n es 2,6-diaminopurina
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 40 <223> n es 2,6-diaminopurina
 <220>
 <221> misc_feature
 45 <222> (4)..(4)
 <223> n es 2,6-diaminopurina
 <220>
 <221> misc_feature
 50 <222> (6)..(6)
 <223> n es 2,6-diaminopurina
 <220>
 <221> misc_feature
 55 <222> (8)..(8)
 <223> n es 2,6-diaminopurina

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (9)..(9)
 <223> n es 2,6-diaminopurina
 5
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (11)..(11)
 <223> n es 2,6-diaminopurina
 10
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (13)..(13)
 <223> n es 2,6-diaminopurina
 15
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (14)..(14)
 <223> n es 2,6-diaminopurina
 20
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (16)..(16)
 <223> n es 2,6-diaminopurina
 25
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (18)..(18)
 <223> n es 2,6-diaminopurina
 30
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (19)..(19)
 <223> n es 2,6-diaminopurina
 35
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (21)..(21)
 <223> n es 2,6-diaminopurina
 40
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (23)..(23)
 <223> n es 2,6-diaminopurina
 45
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (24)..(24)
 <223> n es 2,6-diaminopurina
 50
 <400> 190
 ngnnungnnu ngnnungnnu ngnnu
 25
 55
 <210> 191
 <211> 30

<212> ARN
 <213> Artificial

 <220>
 5 <223> Oligonucleótido

 <220>
 <221> misc_feature
 10 <222> (1)..(1)
 <223> n es 2,6-diaminopurina

 <220>
 <221> misc_feature
 15 <222> (3)..(3)
 <223> n es 2,6-diaminopurina

 <220>
 <221> misc_feature
 20 <222> (4)..(4)
 <223> n es 2,6-diaminopurina

 <220>
 <221> misc_feature
 25 <222> (6)..(6)
 <223> n es 2,6-diaminopurina

 <220>
 <221> misc_feature
 30 <222> (8)..(8)
 <223> n es 2,6-diaminopurina

 <220>
 <221> misc_feature
 35 <222> (9)..(9)
 <223> n es 2,6-diaminopurina

 <220>
 <221> misc_feature
 40 <222> (11)..(11)
 <223> n es 2,6-diaminopurina

 <220>
 <221> misc_feature
 45 <222> (13)..(13)
 <223> n es 2,6-diaminopurina

 <220>
 <221> misc_feature
 50 <222> (14)..(14)
 <223> n es 2,6-diaminopurina

 <220>
 <221> misc_feature
 55 <222> (16)..(16)
 <223> n es 2,6-diaminopurina

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (18)..(18)
 <223> n es 2,6-diaminopurina
 5
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (19)..(19)
 <223> n es 2,6-diaminopurina
 10
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (21)..(21)
 <223> n es 2,6-diaminopurina
 15
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (23)..(23)
 <223> n es 2,6-diaminopurina
 20
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (24)..(24)
 <223> n es 2,6-diaminopurina
 25
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (26)..(26)
 <223> n es 2,6-diaminopurina
 30
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (28)..(28)
 <223> n es 2,6-diaminopurina
 35
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (29)..(29)
 <223> n es 2,6-diaminopurina
 40
 <400> 191
 ngnnungnnu ngnnungnnu ngnnungnnu
 30
 45
 <210> 192
 <211> 35
 <212> ARN
 <213> Artificial
 50
 <220>
 <223> Oligonucleótido
 55
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)

<223> n es 2,6-diaminopurina
<220>
<221> misc_feature
5 <222> (3)..(3)
<223> n es 2,6-diaminopurina
<220>
<221> misc_feature
10 <222> (4)..(4)
<223> n es 2,6-diaminopurina
<220>
<221> misc_feature
15 <222> (6)..(6)
<223> n es 2,6-diaminopurina
<220>
<221> misc_feature
20 <222> (8)..(8)
<223> n es 2,6-diaminopurina
<220>
<221> misc_feature
25 <222> (9)..(9)
<223> n es 2,6-diaminopurina
<220>
<221> misc_feature
30 <222> (11)..(11)
<223> n es 2,6-diaminopurina
<220>
<221> misc_feature
35 <222> (13)..(13)
<223> n es 2,6-diaminopurina
<220>
<221> misc_feature
40 <222> (14)..(14)
<223> n es 2,6-diaminopurina
<220>
<221> misc_feature
45 <222> (16)..(16)
<223> n es 2,6-diaminopurina
<220>
<221> misc_feature
50 <222> (18)..(18)
<223> n es 2,6-diaminopurina
<220>
<221> misc_feature
55 <222> (19)..(19)
<223> n es 2,6-diaminopurina

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (21)..(21)
 <223> n es 2,6-diaminopurina
 5
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (23)..(23)
 <223> n es 2,6-diaminopurina
 10
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (24)..(24)
 <223> n es 2,6-diaminopurina
 15
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (26)..(26)
 <223> n es 2,6-diaminopurina
 20
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (28)..(28)
 <223> n es 2,6-diaminopurina
 25
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (29)..(29)
 <223> n es 2,6-diaminopurina
 30
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (31)..(31)
 <223> n es 2,6-diaminopurina
 35
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (33)..(33)
 <223> n es 2,6-diaminopurina
 40
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (34)..(34)
 <223> n es 2,6-diaminopurina
 45
 <400> 192
 ngnnungnnu ngnnungnnu ngnnungnnu ngnnu
 35
 50
 <210> 193
 <211> 12
 <212> ARN
 <213> Artificial
 55
 <220>

<220>
 <223> Oligonucleótido

5 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> n es 2,6-diaminopurina

10 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 <223> n es 2,6-diaminopurina

15 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (10)..(10)
 <223> n es 2,6-diaminopurina

20 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (14)..(14)
 <223> n es 2,6-diaminopurina

25 <400> 195
 cnggcnggc n ggcngg
 16

30 <210> 196
 <211> 16
 <212> ARN
 <213> Artificial

35 <220>
 <223> Oligonucleótido

40 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> n es 5-metilcitosina

45 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> n es 5-metilcitosina

50 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (9)..(9)
 <223> n es 5-metilcitosina

55 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (13)..(13)
 <223> n es 5-metilcitosina

<400> 196
naggnaggnag ggnagg
16

5

<210> 197
<211> 20
<212> ARN
10 <213> Artificial

<220>
<223> Oligonucleótido

15

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> n es 5-metilcitosina

20

<220>
<221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> n es 5-metilcitosina

25

<220>
<221> misc_feature
<222> (9)..(9)
<223> n es 5-metilcitosina

30

<220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(13)
<223> n es 5-metilcitosina

35

<220>
<221> misc_feature
<222> (17)..(17)
<223> n es 5-metilcitosina

40

<400> 197
naggnaggnag ggnagg
20

45

<210> 198
<211> 20
<212> ARN
<213> Artificial

50

<220>
<223> Oligonucleótido

55

<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(2)

<223> n es 2,6-diaminopurina
 <220>
 <221> misc_feature
 5 <222> (6)..(6)
 <223> n es 2,6-diaminopurina
 <220>
 <221> misc_feature
 10 <222> (10)..(10)
 <223> n es 2,6-diaminopurina
 <220>
 <221> misc_feature
 15 <222> (14)..(14)
 <223> n es 2,6-diaminopurina
 <220>
 <221> misc_feature
 20 <222> (18)..(18)
 <223> n es 2,6-diaminopurina
 <400> 198
 25 cnggcnggc n ggcnggcngg
 20
 <210> 199
 30 <211> 20
 <212> ARN
 <213> Artificial
 <220>
 35 <223> Oligonucleótido
 <220>
 <221> misc_feature
 40 <222> (1)..(1)
 <223> n es 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 45 <222> (9)..(9)
 <223> n es 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 50 <222> (17)..(17)
 <223> n es 5-metilcitosina
 <400> 199
 55 naggcaggna ggcaggnagg
 20

<210> 200
<211> 20
<212> ARN
<213> Artificial
5
<220>
<223> Oligonucleótido

10 <220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> n es 2,6-diaminopurina

15 <220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> n es 2,6-diaminopurina

20 <220>
<221> misc_feature
<222> (18)..(18)
<223> n es 2,6-diaminopurina

25 <400> 200
cnggcaggcgcn ggcaggcngg
20

30 <210> 201
<211> 24
<212> ARN
<213> Artificial

35 <220>
<223> Oligonucleótido

40 <220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> n es 5-metilcitosina

45 <220>
<221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> n es 5-metilcitosina

50 <220>
<221> misc_feature
<222> (9)..(9)
<223> n es 5-metilcitosina

55 <220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(13)
<223> n es 5-metilcitosina

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (17)..(17)
 5 <223> n es 5-metilcitosina

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (21)..(21)
 10 <223> n es 5-metilcitosina

<400> 201
 naggnaggn ggnaggnagg nagg
 24
 15

<210> 202
 <211> 24
 <212> ARN
 20 <213> Artificial

<220>
 <223> Oligonucleótido
 25

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> n es 2,6-diaminopurina
 30

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 <223> n es 2,6-diaminopurina
 35

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (10)..(10)
 <223> n es 2,6-diaminopurina
 40

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (14)..(14)
 <223> n es 2,6-diaminopurina
 45

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (18)..(18)
 <223> n es 2,6-diaminopurina
 50

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (22)..(22)
 <223> n es 2,6-diaminopurina
 55

<400> 202

cnggcnggcncn ggcnggcngg cngg
24

- 5 <210> 203
<211> 28
<212> ARN
<213> Artificial
- 10 <220>
<223> Oligonucleótido
- <220>
15 <221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> n es 5-metilcitosina
- <220>
20 <221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> n es 5-metilcitosina
- <220>
25 <221> misc_feature
<222> (9)..(9)
<223> n es 5-metilcitosina
- <220>
30 <221> misc_feature
<222> (13)..(13)
<223> n es 5-metilcitosina
- 35 <220>
<221> misc_feature
<222> (17)..(17)
<223> n es 5-metilcitosina
- 40 <220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(21)
<223> n es 5-metilcitosina
- 45 <220>
<221> misc_feature
<222> (25)..(25)
<223> n es 5-metilcitosina
- 50 <400> 203
naggnaggna ggnaggnagg naggnagg
28
- 55 <210> 204
<211> 28
<212> ARN

<213> Artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido
 5
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 10 <223> n es 2,6-diaminopurina
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 15 <223> n es 2,6-diaminopurina
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (10)..(10)
 20 <223> n es 2,6-diaminopurina
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (14)..(14)
 25 <223> n es 2,6-diaminopurina
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (18)..(18)
 30 <223> n es 2,6-diaminopurina
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (22)..(22)
 35 <223> n es 2,6-diaminopurina
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (26)..(26)
 40 <223> n es 2,6-diaminopurina
 <400> 204
 cnggcnggcn ggcnggcngg cnggcngg
 28
 45
 <210> 205
 <211> 32
 <212> ARN
 50 <213> Artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido
 55
 <220>
 <221> misc_feature

<222> (1)..(1)
 <223> n es 5-metilcitosina

 <220>
 5 <221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> n es 5-metilcitosina

 <220>
 10 <221> misc_feature
 <222> (9)..(9)
 <223> n es 5-metilcitosina

 <220>
 15 <221> misc_feature
 <222> (13)..(13)
 <223> n es 5-metilcitosina

 <220>
 20 <221> misc_feature
 <222> (17)..(17)
 <223> n es 5-metilcitosina

 <220>
 25 <221> misc_feature
 <222> (21)..(21)
 <223> n es 5-metilcitosina

 <220>
 30 <221> misc_feature
 <222> (25)..(25)
 <223> n es 5-metilcitosina

 <220>
 35 <221> misc_feature
 <222> (29)..(29)
 <223> n es 5-metilcitosina

 <400> 205
 40 naggnaggna ggnaggagg naggaggna gg
 32

 <210> 206
 45 <211> 32
 <212> ARN
 <213> Artificial

 <220>
 50 <223> Oligonucleótido

 <220>
 <221> misc_feature
 55 <222> (2)..(2)
 <223> n es 2,6-diaminopurina

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 <223> n es 2,6-diaminopurina
 5
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (10)..(10)
 <223> n es 2,6-diaminopurina
 10
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (14)..(14)
 <223> n es 2,6-diaminopurina
 15
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (18)..(18)
 <223> n es 2,6-diaminopurina
 20
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (22)..(22)
 <223> n es 2,6-diaminopurina
 25
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (26)..(26)
 <223> n es 2,6-diaminopurina
 30
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (30)..(30)
 <223> n es 2,6-diaminopurina
 35
 <400> 206
 cnggcnggc n ggcnggcngg cnggcnggc n gg
 32
 40
 <210> 207
 <211> 36
 <212> ARN
 <213> Artificial
 45
 <220>
 <223> Oligonucleótido
 50
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> n es 5-metilcitosina
 55
 <220>
 <221> misc_feature

<222> (5)..(5)
 <223> n es 5-metilcitosina

 <220>
 5 <221> misc_feature
 <222> (9)..(9)
 <223> n es 5-metilcitosina

 <220>
 10 <221> misc_feature
 <222> (13)..(13)
 <223> n es 5-metilcitosina

 <220>
 15 <221> misc_feature
 <222> (17)..(17)
 <223> n es 5-metilcitosina

 <220>
 20 <221> misc_feature
 <222> (21)..(21)
 <223> n es 5-metilcitosina

 <220>
 25 <221> misc_feature
 <222> (25)..(25)
 <223> n es 5-metilcitosina

 <220>
 30 <221> misc_feature
 <222> (29)..(29)
 <223> n es 5-metilcitosina

 <220>
 35 <221> misc_feature
 <222> (33)..(33)
 <223> n es 5-metilcitosina

 <400> 207
 40 naggnaggna ggnaggagg naggaggna ggnagg
 36

 <210> 208
 45 <211> 36
 <212> ARN
 <213> Artificial

 <220>
 50 <223> Oligonucleótido

 <220>
 <221> misc_feature
 55 <222> (2)..(2)
 <223> n es 2,6-diaminopurina

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 <223> n es 2,6-diaminopurina
 5
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (10)..(10)
 <223> n es 2,6-diaminopurina
 10
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (14)..(14)
 <223> n es 2,6-diaminopurina
 15
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (18)..(18)
 <223> n es 2,6-diaminopurina
 20
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (22)..(22)
 <223> n es 2,6-diaminopurina
 25
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (26)..(26)
 <223> n es 2,6-diaminopurina
 30
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (30)..(30)
 <223> n es 2,6-diaminopurina
 35
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (34)..(34)
 <223> n es 2,6-diaminopurina
 40
 <400> 208
 cnggcnggcncn ggcnggcngg cnggcnggcncn ggcngg
 36
 45
 <210> 209
 <211> 17
 <212> ARN
 <213> Artificial
 50
 <220>
 <223> Oligonucleótido
 55
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (6)..(6)

<223> n es 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 5 <222> (12)..(12)
 <223> n es 5-metilcitosina
 <400> 209
 ggcucnggcuc cnggcuc
 10 17
 <210> 210
 <211> 18
 15 <212> ADN
 <213> Artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido
 20
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 25 <223> n es un monómero abásico
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 30 <223> n es 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (10)..(10)
 35 <223> n es un monómero abásico
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (12)..(12)
 40 <223> n es 5-metilcitosina
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (16)..(16)
 45 <223> n es un monómero abásico
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (18)..(18)
 50 <223> n es 5-metilcitosina
 <400> 210
 ggcncnggcnc cnggcncn
 55 18
 <210> 211

<211> 18
 <212> ARN
 <213> Artificial

5 <220>
 <223> Oligonucleótido

<220>

10 <221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 <223> n es 5-metilcitosina

15 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (12)..(12)
 <223> n es 5-metilcitosina

20 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (18)..(18)
 <223> n es 5-metilcitosina

25 <400> 211
 ggcucnggcuc cnggcucn
 18

30 <210> 212
 <211> 24
 <212> ARN
 <213> Artificial

35 <220>
 <223> Oligonucleótido

<220>

40 <221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 <223> n es 5-metilcitosina

<220>

45 <221> misc_feature
 <222> (12)..(12)
 <223> n es 5-metilcitosina

<220>

50 <221> misc_feature
 <222> (18)..(18)
 <223> n es 5-metilcitosina

<220>

55 <221> misc_feature
 <222> (24)..(24)
 <223> n es 5-metilcitosina

<400> 212
 ggcucnggcu cnggcucngg cucn
 24
 5

<210> 213
 <211> 24
 <212> ARN
 10 <213> Artificial

<220>
 <223> Oligonucleótido

15
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> n es un monómero abásico

20
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 <223> n es 5-metilcitosina

25
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (10)..(10)
 <223> n es un monómero abásico

30
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (12)..(12)
 <223> n es 5-metilcitosina

35
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (16)..(16)
 <223> n es un monómero abásico

40
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (18)..(18)
 <223> n es 5-metilcitosina

45
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (22)..(22)
 <223> n es un monómero abásico

50
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (24)..(24)
 <223> n es 5-metilcitosina

55
 <400> 213

ggcncnggcn cnggcncngg cncn
24

5 <210> 214
<211> 24
<212> ARN
<213> Artificial

10 <220>
<223> Oligonucleótido

<220>
15 <221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> n es inosina

<220>
20 <221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> n es 5-metilcitosina

25 <220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> n es inosina

30 <220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(12)
<223> n es 5-metilcitosina

35 <220>
<221> misc_feature
<222> (16)..(16)
<223> n es inosina

40 <220>
<221> misc_feature
<222> (18)..(18)
<223> n es 5-metilcitosina

45 <220>
<221> misc_feature
<222> (22)..(22)
<223> n es inosina

50 <220>
<221> misc_feature
<222> (24)..(24)
<223> n es 5-metilcitosina

55 <400> 214
ggcncnggcn cnggcncngg cncn
24

<210> 215
 <211> 24
 5 <212> ARN
 <213> Artificial

 <220>
 <223> Oligonucleótido
 10

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 15 <223> n es 5-metilcitosina

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (12)..(12)
 20 <223> n es 5-metilcitosina

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (18)..(18)
 25 <223> n es 5-metilcitosina

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (24)..(24)
 30 <223> n es 5-metilcitosina

 <400> 215

 ggccunggcc unggccungg ccun
 35 24

 <210> 216
 <211> 18
 40 <212> ARN
 <213> Artificial

 <220>
 <223> Oligonucleótido
 45

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 50 <223> n es C o 5-metilcitosina

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 55 <223> n es C o 5-metilcitosina

 <220>

<221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

5 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (9)..(9)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

10 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (11)..(11)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

15 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (12)..(12)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

20 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (15)..(15)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

25 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (17)..(17)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

30 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (18)..(18)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

35 <400> 216
 ggnunnggnu nnggnunn
 18

40 <210> 217
 <211> 24
 <212> ARN
 <213> Artificial

45 <220>
 <223> Oligonucleótido

<220>
 50 <221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
 55 <221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 5 <223> n es C o 5-metilcitosina

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (9)..(9)
 10 <223> n es C o 5-metilcitosina

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (11)..(11)
 15 <223> n es C o 5-metilcitosina

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (12)..(12)
 20 <223> n es C o 5-metilcitosina

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (15)..(15)
 25 <223> n es C o 5-metilcitosina

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (17)..(17)
 30 <223> n es C o 5-metilcitosina

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (18)..(18)
 35 <223> n es C o 5-metilcitosina

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (21)..(21)
 40 <223> n es C o 5-metilcitosina

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (23)..(23)
 45 <223> n es C o 5-metilcitosina

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (24)..(24)
 50 <223> n es C o 5-metilcitosina

 <400> 217
 ggnunnggnu nnggnunngg nunn
 24
 55

 <210> 218

<211> 24
<212> ARN
<213> Artificial

5 <220>
<223> Oligonucleótido

<220>
10 <221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
15 <221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> n es inosina

<220>
20 <221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
25 <221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
30 <221> misc_feature
<222> (9)..(9)
<223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
35 <221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> n es inosina

<220>
40 <221> misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
45 <221> misc_feature
<222> (12)..(12)
<223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
50 <221> misc_feature
<222> (15)..(15)
<223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
55 <221> misc_feature
<222> (16)..(16)
<223> n es inosina

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (17)..(17)
 5 <223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (18)..(18)
 10 <223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (21)..(21)
 15 <223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (22)..(22)
 20 <223> n es inosina

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (23)..(23)
 25 <223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (24)..(24)
 30 <223> n es C o 5-metilcitosina

<400> 218
 ggnnnnngggn nnggnnnnngg nnnn
 24
 35

<210> 219
 <211> 24
 <212> ARN
 40 <213> Artificial

<220>
 <223> Oligonucleótido
 45

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> n es C o 5-metilcitosina
 50

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> n es un monómero abásico
 55

<220>
 <221> misc_feature

<222> (5)..(5)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
 5 <221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
 10 <221> misc_feature
 <222> (9)..(9)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
 15 <221> misc_feature
 <222> (10)..(10)
 <223> n es un monómero abásico

<220>
 20 <221> misc_feature
 <222> (11)..(11)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
 25 <221> misc_feature
 <222> (12)..(12)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
 30 <221> misc_feature
 <222> (15)..(15)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
 35 <221> misc_feature
 <222> (16)..(16)
 <223> n es un monómero abásico

<220>
 40 <221> misc_feature
 <222> (17)..(17)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
 45 <221> misc_feature
 <222> (18)..(18)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
 50 <221> misc_feature
 <222> (21)..(21)
 <223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
 55 <221> misc_feature
 <222> (22)..(22)
 <223> n es un monómero abásico

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (23)..(23)
 5 <223> n es C o 5-metilcitosina

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (24)..(24)
 10 <223> n es C o 5-metilcitosina

<400> 219
 ggnnnngggn nnggnnnngg nnnn
 24
 15

<210> 220
 <211> 25
 <212> ARN
 20 <213> Artificial

<220>
 <223> Oligonucleótido
 25

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> n es 5-metilcitosina
 30

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> n es 5-metilcitosina
 35

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 <223> n es 5-metilcitosina
 40

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (10)..(10)
 <223> n es 5-metilcitosina
 45

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (13)..(13)
 <223> n es 5-metilcitosina
 50

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (16)..(16)
 <223> n es 5-metilcitosina
 55

<220>
 <221> misc_feature

<222> (19)..(19)
 <223> n es 5-metilcitosina

 <220>
 5 <221> misc_feature
 <222> (22)..(22)
 <223> n es un monómero abásico

 <220>
 10 <221> misc_feature
 <222> (23)..(23)
 <223> n es un monómero abásico

 <220>
 15 <221> misc_feature
 <222> (24)..(24)
 <223> n es un monómero abásico

 <220>
 20 <221> misc_feature
 <222> (25)..(25)
 <223> n es un monómero abásico

 <400> 220
 25 nugnugnugn ugnugnugnu gnnnn
 25

 <210> 221
 30 <211> 25
 <212> ARN
 <213> Artificial

 <220>
 35 <223> Oligonucleótido

 <220>
 <221> misc_feature
 40 <222> (1)..(1)
 <223> n es 5-metilcitosina

 <220>
 <221> misc_feature
 45 <222> (7)..(7)
 <223> n es 5-metilcitosina

 <220>
 <221> misc_feature
 50 <222> (13)..(13)
 <223> n es 5-metilcitosina

 <220>
 <221> misc_feature
 55 <222> (19)..(19)
 <223> n es 5-metilcitosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (22)..(22)
<223> n es un monómero abásico
5
<220>
<221> misc_feature
<222> (23)..(23)
<223> n es un monómero abásico
10
<220>
<221> misc_feature
<222> (24)..(24)
<223> n es un monómero abásico
15
<220>
<221> misc_feature
<222> (25)..(25)
<223> n es un monómero abásico
20
<400> 221
nugcugnugc ugnugcugnu gnynn
25

REIVINDICACIONES

- 5 1. Oligonucleótido que consiste en residuos de nucleótido de ARN 2'-O-metil con un esqueleto donde todas las fracciones de fosfato se sustituyen por fracciones de fosforotioato, dicho oligonucleótido con una secuencia de base que consiste en (XYG)₇ donde cada X es 5-metilcitosina y cada Y es uracilo (SEQ ID NO:90).
2. Oligonucleótido, según la reivindicación 1, donde dicho oligonucleótido es un oligonucleótido monocatenario.
- 10 3. Composición que incluye un oligonucleótido tal y como se define en las reivindicaciones 1 o 2.
4. Composición, según la reivindicación 3, donde esta comprende al menos un excipiente que ayuda además al aumento de la dirección y/o administración de dicha composición y/o dicho oligonucleótido a un tejido y/o célula y/o en un tejido y/o célula.
- 15 5. Oligonucleótido, según la reivindicación 1 o 2, o una composición según la reivindicación 3 o 4, para uso como un medicamento para prevenir, retrasar y/o tratar una inestabilidad de repetición de elemento cis humano asociada a un trastorno genético.

Fig. 1a

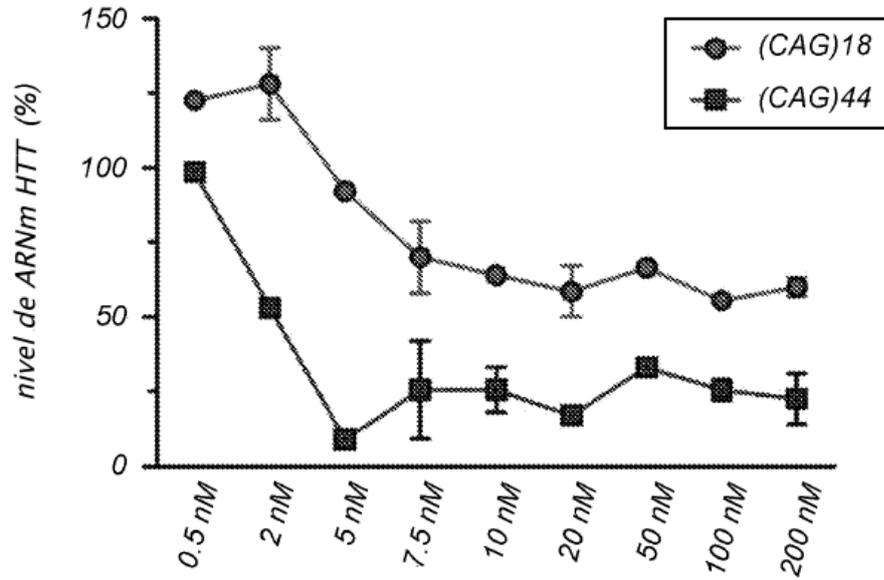


Fig. 1b

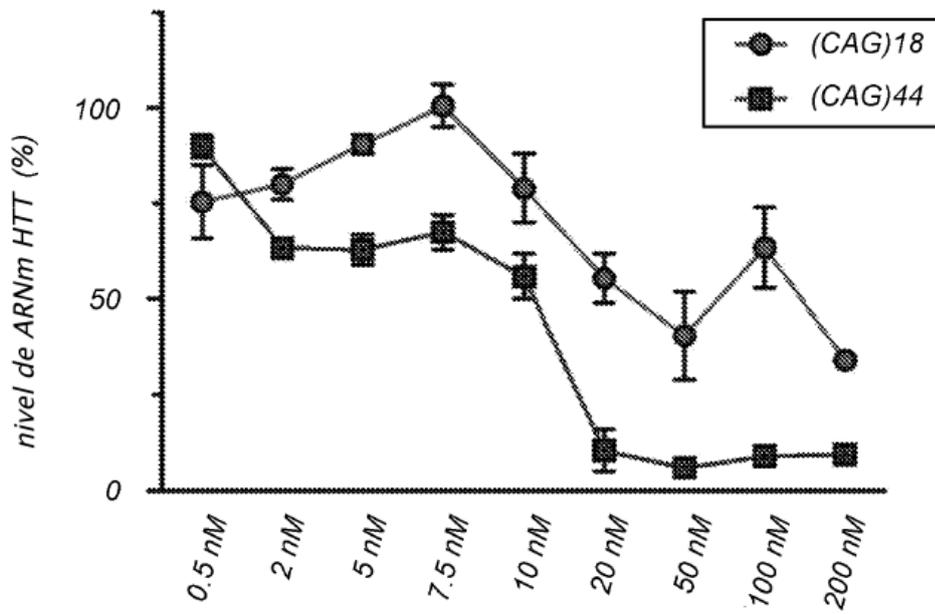


Fig. 2a

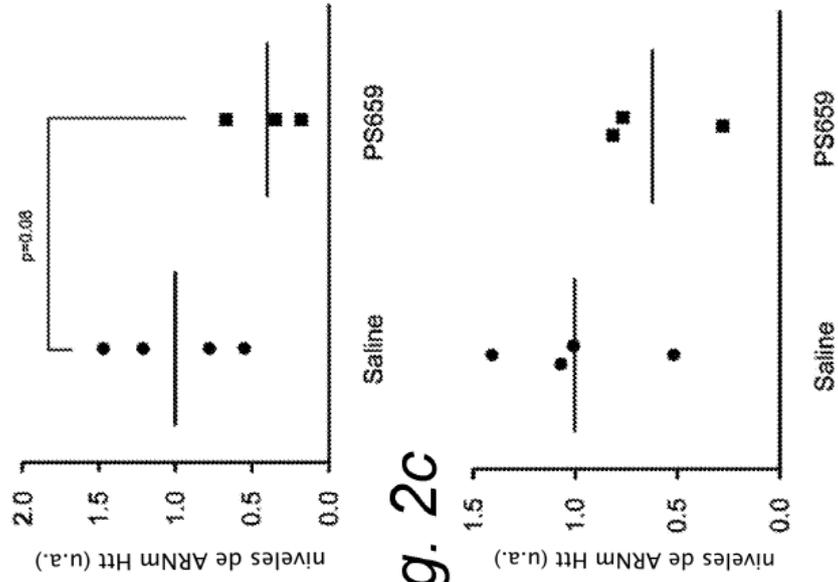


Fig. 2b

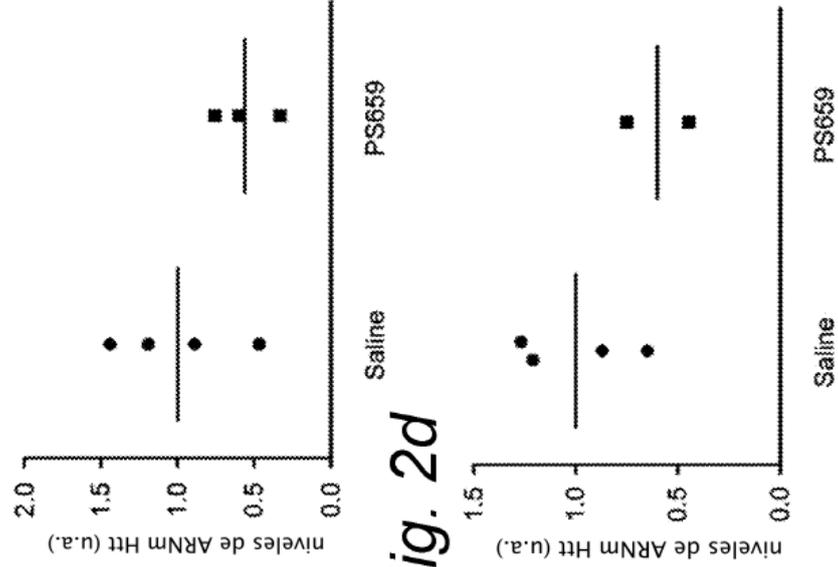


Fig. 2c

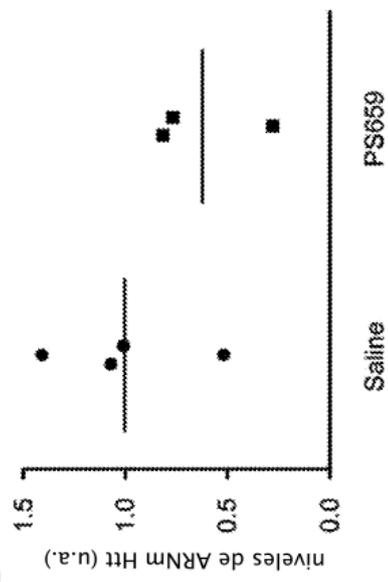


Fig. 2d

