

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 718 082**

51 Int. Cl.:

C12N 15/113 (2010.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.10.2013 PCT/US2013/067469**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.05.2014 WO14070868**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.10.2013 E 13850047 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.12.2018 EP 2920308**

54 Título: **Tratamiento contra el cáncer**

30 Prioridad:

31.10.2012 US 201261720939 P
12.03.2013 US 201361777875 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.06.2019

73 Titular/es:

IONIS PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
2855 Gazelle Court
Carlsbad, CA 92010, US

72 Inventor/es:

CROOKE, STANLEY T. y
YAMASHITA, MASON

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 718 082 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Tratamiento contra el cáncer

Listado de secuencias

5 La presente solicitud se está presentando junto con un Listado de Secuencias en formato electrónico. El Listado de Secuencias se proporciona como un archivo titulado BIOL0216USL2SEQ.txt creado el 12 de marzo de 2013, que tiene un tamaño de 124 kb.

Campo

10 Como se describe en más detalle adelante se proporcionan en el presente documento métodos, los compuestos y composiciones para tratar el linfoma de células B mediante la inhibición de la expresión de ARNm de STAT3 o proteína en un animal. Dichos métodos, los compuestos y composiciones son útiles para tratar, prevenir o mejorar el linfoma de células B o el carcinoma hepatocelular.

Antecedentes

15 La familia de proteínas STAT (transductores de señal y activadores de transcripción) son proteínas de unión al ADN que desempeñan una doble función en la transducción de señales y la activación de transcripción. Actualmente, hay seis miembros distintos de la familia STAT (STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5 y STAT6) y varias isoformas (STAT1 α , STAT1 β , STAT3 α y STAT3 β). Las actividades de las STAT se modulan por diversas citoquinas y estímulos mitogénicos. La unión de una citoquina a su receptor da como resultado la activación de tirosina quinasas de proteína de Janus (JAK) asociadas con estos receptores. Esta fosforila la STAT, lo que resulta en la translocación al núcleo y la activación transcripcional de los genes sensibles a STAT. La fosforilación en un residuo de tirosina específico en los STAT da como resultado su activación, dando como resultado la formación de homodímeros y/o heterodímeros de STAT que se unen a unas secuencias promotoras de genes específicos. Los eventos mediados por las citoquinas a través de la activación de STAT incluyen la proliferación y diferenciación celular y la prevención de la apoptosis.

25 La especificidad de la activación de STAT se debe a citoquinas específicas, es decir, cada STAT responde a un pequeño número de citoquinas específicas. También se ha encontrado que otras moléculas de señalización que no son citoquinas, tales como los factores de crecimiento, activan las STAT. La unión de estos factores a un receptor de superficie celular asociado con la proteína tirosina quinasa también resulta en la fosforilación de STAT.

30 Se ha encontrado que STAT3 (también factor de respuesta de fase aguda (APRF)) responde a la interleuquina-6 (IL-6) así como al factor de crecimiento epidérmico (EGF) (Darnell, Jr., J.E., et al., Science, 1994, 264, 1415-1421). Adicionalmente, se ha encontrado que el STAT3 tiene una función importante en la transducción de señales por los interferones (Yang, C.-H., et al., Proc. Natl Acad Sci. USA, 1998, 95, 5568-5572). Existe evidencia que sugiere que la STAT3 puede estar regulada por la ruta MAPK. La ERK2 induce la fosforilación de serina y también se asocia con STAT3 (Jain, N., et al., Oncogene, 1998, 17, 3157-3167).

35 La STAT3 se expresa en la mayoría de los tipos de células (Zhong, Z., et al., Proc. Natl Acad Sci. USA, 1994, 91, 4806-4810). Induce la expresión de genes implicados en respuesta a lesiones e inflamación de tejidos. También se ha mostrado que la STAT3 previene la apoptosis a través de la expresión de bcl-2 (Fukada, T., et al., Immunity, 1996, 5, 449-460).

40 Recientemente, se detectó STAT3 en la mitocondria de las células transformadas y se mostró que facilita las actividades de fosforilación glucolítica y oxidativa similares a aquellas de las células cancerosas (Gough, D. J., et al., Science, 2009, 324, 1713-1716). La inhibición de STAT3 en la mitocondria alteró la transformación maligna por Ras activado. Los datos confirman una función de transformación mediada por Ras para STAT3 en las mitocondrias, además de sus funciones nucleares.

La expresión aberrante o la expresión constitutiva de STAT3 se asocia con una serie de procesos de enfermedad.

Resumen

45 El linfoma de células B es un cáncer de células sanguíneas de linfocitos B que está clasificado clínicamente como linfoma de Hodgkin o linfoma no Hodgkin. Existen diversos tipos de linfoma no Hodgkin, de los cuales el linfoma difuso de células B grandes (DLBCL) es el tipo más común y representa aproximadamente el 30 por ciento de todos los linfomas. En los Estados Unidos, el DLBCL afecta aproximadamente a 7 de cada 100,000 personas cada año.

50 La invención proporciona un compuesto antisentido complementario a STAT3 humano para uso en un método para tratar linfoma de célula B en un sujeto humano en necesidad del mismo, en el que el método comprende administrar al sujeto el compuesto antisentido en una primera fase y luego una segunda fase, en el que la primera fase implica administrar una dosis semanal total del compuesto en el rango de 100-750 mg (+/- 12%) para las primeras 1 a 10 semanas, y la segunda fase implica administrar una dosis semanal total en el rango de 100-250 mg (+/- 12%) durante por los menos 1 semana después de la primera fase; y en el que el compuesto antisentido es un oligonucleótido modificado de cadena sencilla que consiste de 16 nucleósidos unidos que tienen una secuencia de nucleobases que
55 consiste de SEQ ID NO: 12, que comprende:

un segmento hueco que consiste de diez desoxinucleósidos unidos;

un segmento de flanco 5' que consiste de 3 nucleósidos unidos; y

un segmento de flanco 3' que consiste de 3 nucleósidos unidos;

en el que el segmento hueco se posiciona entre el segmento de flanco 5' y el segmento de flanco 3'; en el que cada nucleósido de cada segmento de flanco comprende un nucleósido de etilo restringido; en el que cada enlace de internucleósido del oligonucleótido modificado es un enlace de fosforotioato; y en el que cada citosina del oligonucleótido modificado es una 5-metilcitosina.

Descripción detallada

Diversos aspectos proporcionados en el presente documento se refieren al descubrimiento de que la inhibición de la ruta de señalización de JAK-STAT puede ser útil para tratar el linfoma de células B. Como se divulga en este documento los compuestos antisentido que objetivan STAT3, son útiles para tratar el linfoma de células B, tales como DLBCL, en dosis inesperadamente baja para compuestos antisentido como agente terapéutico contra el cáncer. En varios casos, los compuestos antisentido objetivados a STAT3 proporcionados en este documento se administran a un sujeto que tiene linfoma de células B en una dosis semanal total fija en el rango de aproximadamente 15-750 mg. Como se divulga en el presente documento, los compuestos antisentido objetivados a STAT3 proporcionados en este documento se administran a un sujeto que tiene linfoma de células B en el rango de aproximadamente 0.2 a 3.5 miligramos del compuesto antisentido por kilogramo de peso corporal del sujeto por semana (0.2-3.5 mg/kg/semana). Dicho rango de dosis es inesperadamente bajo para tratar el cáncer. En comparación, un estudio de Fase 1 de LY2275796, un oligonucleótido antisentido objetivado a un factor 4E de iniciación eucariótico de proteína de unión a caperuza (eIF-4E), concluyó que la dosis máxima tolerable (MTD) y la dosis biológicamente efectiva (BED) de LY2275796 es de 1.000 mg bajo un régimen de dosis de carga y mantenimiento, pero incluso a una dosis de 1.000 mg, no se observó respuesta tumoral. (Hong D.S. et al, Clin cáncer Res. 2011 17 (20): 6582-91).

Se debe entender que tanto la descripción general anterior como la siguiente descripción detallada son solo ejemplos y explicativas y no son restrictivas de la invención, como se reivindica. En este documento, el uso del singular incluye el plural a menos que se indique específicamente lo contrario. Como se utiliza en este documento, el uso del término "o" significa "y/o", a menos que se indique lo contrario. Adicionalmente, el uso del término "que incluyen" así como otras formas, tales como "incluye" e "incluido", no es limitante. También, términos tales como "elemento" o "componente" abarcan tanto elementos como componentes que comprenden una unidad y elementos y componentes que comprenden más de una subunidad, a menos que se indique lo contrario.

Los encabezados de sección utilizados en este documento son solo para propósitos organizativos y no se deben interpretar como limitantes de la materia objeto descrita.

Definiciones

A menos que se proporcionen definiciones específicas, la nomenclatura utilizada en relación con, y los procedimientos y técnicas de química analítica, química orgánica sintética y química médica y farmacéutica descritas en este documento son aquellas bien conocidas y comúnmente utilizadas en la técnica. Se pueden utilizar técnicas estándar para la síntesis química y el análisis químico.

A menos que se indique lo contrario, los siguientes términos tienen los siguientes significados:

"2'-desoxinucleósido" significa un nucleósido que comprende una fracción de azúcar 2'-H furanosilo, como se encuentra de forma natural en los desoxirribonucleósidos (ADN). En ciertas realizaciones, un 2'-desoxinucleósido puede comprender una nucleobase modificada o puede comprender una nucleobase de ARN (por ejemplo, uracilo).

"2'-O-metoxietilo" (también 2'-MOE y 2'-O (CH₂)₂-OCH₃) se refiere a una modificación O-metoxi-etilo de la posición 2' de un anillo furanosilo. Un azúcar modificado con 2'-O-metoxietilo es un azúcar modificado.

"Nucleósido 2'-MOE" (también nucleósido 2'-O-metoxietilo) significa un nucleósido que comprende una fracción de azúcar modificado en 2'-MOE.

"Nucleósido sustituido en 2'" significa un nucleósido que comprende un sustituyente en la posición 2' diferente de H u OH. A menos que se indique lo contrario, un nucleósido sustituido en 2' no es un nucleósido bicíclico.

"5'-metilcitosina" significa una citosina modificada con un grupo metilo unido a la posición 5'. Una 5-metilcitosina es una nucleobase modificada.

"Aproximadamente" según se aplica a las cantidades de dosificación significa dentro de $\pm 12\%$ de un valor. Por ejemplo, si se indica, "la dosis es una cantidad en el rango de aproximadamente 15-750 mg", se da a entender que la dosis es una cantidad en el rango de 13-840 mg. En otro ejemplo, si se afirma que la dosis es una cantidad de "aproximadamente 50 mg", se implica que la dosis puede ser de 44 mg a 56 mg. "Aproximadamente" según se aplica a los niveles de actividad significa dentro de $\pm 10\%$ de un valor. Por ejemplo, si se indica, "los compuestos afectaron por lo menos aproximadamente el 70% de inhibición de STAT3", se implica que los niveles de STAT3 se inhiben dentro de un rango de 63% y 77%.

"Agente farmacéutico activo" significa la sustancia o sustancias en una composición farmacéutica que proporcionan un beneficio terapéutico cuando se administran a un individuo. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, un oligonucleótido antisentido objetivado a STAT3 es un agente farmacéutico activo.

"Región objetivo activa" o "región objetivo" significa una región a la que se dirige uno o más compuestos antisentido activos. "Compuestos antisentido activos" significa compuestos antisentido que reducen los niveles de ácidos nucleicos o niveles de proteínas.

5 "Administrado concomitantemente" se refiere a la administración conjunta de dos agentes de cualquier manera en que los efectos farmacológicos de ambos se manifiestan en el paciente al mismo tiempo. La administración concomitante no requiere que ambos agentes se administren en una única composición farmacéutica, en la misma forma de dosificación o por la misma vía de administración. Los efectos de ambos agentes no necesitan manifestarse al mismo tiempo. Los efectos solo deben superponerse durante un período de tiempo y no necesitan ser coextensivos.

10 "Administrar" significa proporcionar un agente farmacéutico a un individuo, e incluye, pero no se limita a, la administración por parte de un profesional médico y la autoadministración.

"Mejora" se refiere a la disminución de por lo menos un indicador, signo o síntoma de una enfermedad, trastorno o afección asociada. La gravedad de los indicadores se puede determinar mediante medidas subjetivas u objetivas, que son conocidas por aquellos expertos en la técnica.

15 "Animal" se refiere a un animal humano o no humano, que incluyen, pero no se limitan a, ratones, ratas, conejos, perros, gatos, cerdos y primates no humanos, que incluyen, pero no se limitan a, monos y chimpancés.

"Actividad antisentido" significa cualquier actividad detectable o medible atribuible a la hibridación de un compuesto antisentido a su ácido nucleico objetivo. En ciertas realizaciones, la actividad antisentido es una disminución en la cantidad o expresión de un ácido nucleico o proteína objetivo codificado por dicho ácido nucleico objetivo.

20 "Compuesto antisentido" significa un compuesto oligomérico que es capaz de experimentar hibridación con un ácido nucleico objetivo a través de enlaces de hidrógeno. Ejemplos de compuestos antisentido incluyen compuestos de cadena sencilla y cadena doble, tales como oligonucleótidos antisentido, ARNsi y ARNsh.

"Inhibición antisentido" significa la reducción de los niveles de ácido nucleico o los niveles de proteína objetivo en presencia de un compuesto antisentido complementario a un ácido nucleico objetivo en comparación con los niveles de ácido nucleico o los niveles de proteína objetivo en ausencia del compuesto antisentido.

25 "Oligonucleótido antisentido" significa un oligonucleótido de cadena sencilla que tiene una secuencia de nucleobases que permite la hibridación a una región o segmento correspondiente de un ácido nucleico objetivo.

"Azúcar bicíclico" significa un anillo de furosilo modificado por la unión de dos átomos. Un azúcar bicíclico es un azúcar modificado.

30 "Nucleósido bicíclico" (también BNA) significa un nucleósido que tiene una fracción de azúcar que comprende un puente que conecta dos átomos de carbono del anillo de azúcar, formando así un sistema de anillo bicíclico. En ciertas realizaciones, el puente conecta el carbono 4' y el carbono 2' del anillo de azúcar.

"Estructura de caperuza" o "fracción de caperuza terminal" significa modificaciones químicas, que se han incorporado en cualquiera de los extremos de un compuesto antisentido.

35 "cEt" o "etilo restringido" significa un nucleósido bicíclico que tiene una fracción de azúcar que comprende un puente que conecta el carbono 4' y el carbono 2', en el que el puente tiene la fórmula: 4'-CH(CH₃)-O-2'.

"Nucleósido de etilo restringido" (también nucleósido cEt) significa un nucleósido que comprende una fracción de azúcar bicíclica que comprende un puente 4'-CH(CH₃)-O-2'.

40 "Región químicamente distinta" se refiere a una región de un compuesto antisentido que de alguna manera es químicamente diferente a otra región del mismo compuesto antisentido. Por ejemplo, una región que tiene nucleótidos 2'-O-metoxietilo es químicamente distinta de una región que tiene nucleótidos sin modificaciones 2'-O-metoxietilo.

"Compuesto antisentido quimérico" significa un compuesto antisentido que tiene por lo menos dos regiones químicamente distintas.

45 "Administración conjunta" significa la administración de dos o más agentes farmacéuticos a un individuo. Los dos o más agentes farmacéuticos pueden estar en una única composición farmacéutica, o pueden estar en composiciones farmacéuticas separadas. Cada uno de los dos o más agentes farmacéuticos se pueden administrar a través de la misma o diferentes rutas de administración. La administración conjunta abarca la administración paralela o secuencial.

"Complementariedad" significa la capacidad de emparejamiento entre nucleobases de un primer ácido nucleico y un segundo ácido nucleico.

"Nucleobases contiguas" significa nucleobases inmediatamente adyacentes entre sí.

50 "Diluyente" significa un ingrediente en una composición que carece de actividad farmacológica, pero es farmacéuticamente necesario o deseable. Por ejemplo, el diluyente en una composición inyectada puede ser un líquido, por ejemplo, solución salina.

55 "Dosis" significa una cantidad específica de un agente farmacéutico proporcionado en una sola administración, o en un período de tiempo específico. En ciertas realizaciones, una dosis se puede administrar en uno, dos o más bolos, comprimidos o inyecciones. Por ejemplo, en ciertas realizaciones en las que se desea la administración subcutánea, la

- 5 dosis deseada requiere un volumen que no se puede acomodar fácilmente con una sola inyección, por lo tanto, se pueden utilizar dos o más inyecciones para lograr la dosis deseada. En ciertas realizaciones, el agente farmacéutico se administra por infusión durante un período prolongado de tiempo o continuamente. Las dosis se pueden establecer como la cantidad de agente farmacéutico por hora, día, semana o mes. En ciertas realizaciones, una dosis única significa la administración de una dosis, y solo una dosis, a un sujeto.
- "Unidad de dosificación" significa una forma en la que se proporciona un agente farmacéutico. En ciertas realizaciones, una unidad de dosificación es un frasco que contiene ISIS 481464 liofilizado. En ciertas realizaciones, una unidad de dosificación es un frasco que contiene ISIS 481464 reconstituido.
- 10 El "régimen de dosificación" es una combinación de dosis diseñadas para lograr uno o más efectos deseados. En ciertas realizaciones, un régimen de dosis está diseñado para proporcionar un efecto terapéutico rápidamente.
- "Duración" significa el período de tiempo durante el cual una actividad o evento continúa. Por ejemplo, la duración de una fase de carga es el período de tiempo durante el cual se administran las dosis de carga. Por ejemplo, la duración de la fase de mantenimiento es el período de tiempo durante el cual se administran las dosis de mantenimiento.
- 15 "Cantidad efectiva" significa la cantidad de agente farmacéutico activo suficiente para lograr un resultado fisiológico deseado en un individuo que necesita el agente. La cantidad efectiva puede variar entre individuos dependiendo de la salud y la condición física del individuo que se va a tratar, el grupo taxonómico de los individuos que se va a tratar, la formulación de la composición, la evaluación de la condición médica del individuo y otros factores relevantes.
- 20 "Primera fase" significa una fase de dosificación durante la cual se inicia la administración y se pueden alcanzar, pero no necesariamente, concentraciones en estado estable de agentes farmacéuticos en un tejido objetivo. "Segunda fase" significa una fase de dosificación después de la "primera fase". En ciertas realizaciones, la dosis o la dosis semanal total de la primera fase y la segunda fase son diferentes.
- "Completamente complementario" o "100% complementario" significa que cada nucleobase de un primer ácido nucleico tiene una nucleobase complementaria en un segundo ácido nucleico. En ciertas realizaciones, un primer ácido nucleico es un compuesto antisentido y un ácido nucleico objetivo es un segundo ácido nucleico.
- 25 "Gápmero" significa un compuesto antisentido quimérico en el que una región interna que tiene una pluralidad de nucleósidos que soportan la división de la RNasa H se coloca entre regiones externas que tienen uno o más nucleósidos, en las que los nucleósidos que comprenden la región interna son químicamente distintos de los nucleósidos o los nucleósidos que comprenden las regiones externas. La región interna se puede denominar "brecha" y las regiones externas se pueden denominar "alas".
- 30 "Amplitud de hueco" significa un compuesto antisentido quimérico que tiene un segmento de hueco de 12 o más 2'-desoxirribonucleósidos contiguos posicionados entre e inmediatamente adyacentes a los segmentos del flanco 5' y 3' que tienen de uno a seis nucleósidos.
- "CHC" significa carcinoma hepatocelular. Es la forma más común de cáncer de hígado y también se conoce como hepatoma maligno.
- 35 "Hibridación" significa el recocido de moléculas de ácido nucleico complementarias. En ciertas realizaciones, las moléculas de ácido nucleico complementarias incluyen un compuesto antisentido y un ácido nucleico objetivo.
- "Enfermedad hiperproliferativa" significa una enfermedad caracterizada por un crecimiento y reproducción de las células rápido o excesivo. Ejemplos de enfermedades hiperproliferativas incluyen cáncer, por ejemplo, carcinomas, sarcomas, linfomas y leucemias, así como tumores malignos y metástasis asociados.
- 40 "Identificar un animal con riesgo de enfermedad hiperproliferativa" significa identificar a un animal que ha sido diagnosticado con una enfermedad hiperproliferativa o identificar un animal predispuesto a desarrollar una enfermedad hiperproliferativa. Los individuos predispuestos a desarrollar una enfermedad hiperproliferativa incluyen aquellos que tienen uno o más factores de riesgo para la enfermedad hiperproliferativa, incluida la edad avanzada; historia de otras enfermedades hiperproliferativas; historia del consumo de tabaco; historial de exposición a la luz solar y/o radiación ionizante; contacto previo con ciertos químicos, especialmente contacto continuo; infección pasada o actual con ciertos virus y bacterias; uso previo o actual de ciertas terapias hormonales; predisposición genética; consumo de alcohol; y ciertas opciones de estilo de vida que incluyen una dieta deficiente, falta de actividad física y/o sobrepeso. Dicha identificación se puede realizar mediante cualquier método, incluida la evaluación de la historia médica de un individuo y las pruebas o evaluaciones clínicas estándar.
- 45
- 50 "Inmediatamente adyacente" significa que no hay elementos intermedios entre los elementos inmediatamente adyacentes.
- "Inhibir STAT3" significa reducir la expresión de los niveles ARNm y/o de proteína de STAT3 en presencia de un compuesto antisentido de STAT3, que incluyen un oligonucleótido antisentido de STAT3, en comparación con la expresión de los niveles de proteína y ARNm de STAT3 en ausencia de un compuesto antisentido de STAT3, tal como un oligonucleótido antisentido.
- 55
- "Individual" significa un animal humano o no humano seleccionado para tratamiento o terapia.
- "Enlace de internucleósidos" se refiere al enlace químico entre los nucleósidos.

ES 2 718 082 T3

- "ISIS 481464" significa un oligonucleótido antisentido STAT3 que tiene la secuencia de nucleobases "CTATTGGATGTCAGC", que se incorpora en este documento como la SEQ ID NO: 12, en la que cada enlace de internucleósido es un enlace de internucleósido fosforotioato, cada citosina es una 5-metilcitosina, y cada uno de los nucleósidos 1-3 y 14-16 comprenden una entidad cEt. ISIS 481464 es complementario a las nucleobases 3016-3031 de la secuencia del No. de Acceso de GENBANK NM-139276.2, incorporado en este documento como SEQ ID NO: 1.
- "Nucleósidos unidos" significa nucleósidos adyacentes que están unidos entre sí.
- "Fase de carga" significa una fase de dosificación durante la cual se inicia la administración y se alcanzan concentraciones en estado estable de agentes farmacéuticos en un tejido objetivo. Por ejemplo, una fase de carga es una fase de dosificación durante la cual se alcanzan concentraciones constantes de oligonucleótido antisentido en el hígado.
- "Fase de mantenimiento" significa una fase de dosificación después de que se hayan alcanzado las concentraciones en estado estable de agentes farmacéuticos en el tejido objetivo. Por ejemplo, una fase de mantenimiento es una fase de dosificación después de la cual se alcanzan concentraciones en estado estable de oligonucleótidos antisentido en el hígado.
- "Emparejamiento erróneo" o "nucleobase no complementaria" se refiere al caso en el que una nucleobase de un primer ácido nucleico no es capaz de emparejarse con la nucleobase correspondiente de un segundo ácido nucleico u objetivo.
- "Enlace de internucleósido modificado" se refiere a una sustitución o cualquier cambio de un enlace de internucleósido natural (es decir, un enlace de internucleósido fosfodiéster).
- "Nucleobase modificada" se refiere a cualquier nucleobase diferente de adenina, citosina, guanina, timidina o uracilo. Una "nucleobase no modificada" significa las bases de purina adenina (A) y guanina (G), y las bases de pirimidina timina (T), citosina (C) y uracilo (U).
- "Nucleótido modificado" significa un nucleótido que tiene, independientemente, una fracción de azúcar modificado, un enlace de internucleósido modificado o una nucleobase modificada. Un "nucleósido modificado" significa un nucleósido que tiene, independientemente, una fracción de azúcar modificado o una nucleobase modificada.
- "Oligonucleótido modificado" significa un oligonucleótido que comprende un enlace de internucleósido modificado, un azúcar modificado y/o una nucleobase modificada.
- "Azúcar modificado" se refiere a una sustitución o cambio de un azúcar natural.
- "Motivo" significa el patrón de regiones químicamente distintas en un compuesto antisentido.
- "Enlace de internucleósido natural" significa un enlace fosfodiéster de 3' a 5'.
- "Fracción de azúcar natural" significa un azúcar que se encuentra en el ADN (2'-H) o ARN (2'-OH).
- "Ácido nucleico" se refiere a las moléculas compuestas de nucleótidos monoméricos. Un ácido nucleico incluye ácidos ribonucleicos (ARN), ácidos desoxirribonucleicos (ADN), ácidos nucleicos de cadena sencilla, ácidos nucleicos de cadena doble, pequeños ácidos ribonucleicos interferentes (ARNsi) y microARN (ARNmi).
- "Nucleobase" significa una fracción heterocíclica capaz de emparejarse con una base de otro ácido nucleico.
- "Secuencia de nucleobases" significa el orden de las nucleobases contiguas independientemente de cualquier modificación de azúcar, enlace o nucleobase.
- "Nucleósido" significa una nucleobase unida a un azúcar.
- El "mimético de nucleósidos" incluye aquellas estructuras utilizadas para reemplazar el azúcar o el azúcar y la base y no necesariamente el enlace en una o más posiciones de un compuesto oligomérico tal como, por ejemplo, miméticos de nucleósidos que tienen morfolino, ciclohexenilo, ciclohexilo, tetrahidropiraniolo, biciclo o triciclo miméticos de azúcar, por ejemplo, unidades de azúcar no furanosa. El mimético de nucleótidos incluye aquellas estructuras utilizadas para reemplazar el nucleósido y el enlace en una o más posiciones de un compuesto oligomérico como, por ejemplo, ácidos nucleicos peptídicos o morfolinos (morfolinos unidos por -N(H)-C(=O)-O- u otro enlace no fosfodiéster). El sustituto del azúcar se superpone con el término mimético de nucleósidos, un término un poco más amplio, pero está destinado a indicar solo el reemplazo de la unidad de azúcar (anillo de furanosa) solamente. Los anillos de tetrahidropiraniolo proporcionados en este documento son ilustrativos de un ejemplo de un sustituto de azúcar en el que el grupo de azúcar de furanosa se ha reemplazado con un sistema de anillo de tetrahidropiraniolo.
- "Nucleótido" significa un nucleósido que tiene un grupo fosfato unido covalentemente a la porción de azúcar del nucleósido.
- "Efecto fuera del objetivo" se refiere a un efecto biológico no deseado o perjudicial asociado con la modulación de la expresión de ARN o proteína de un gen distinto del ácido nucleico objetivo deseado.
- "Compuesto oligomérico" u "oligómero" significa un polímero de subunidades monoméricas unidas que es capaz de hibridar con por lo menos una región de una molécula de ácido nucleico.

ES 2 718 082 T3

- "Oligonucleótido" significa un polímero de nucleósidos unidos, cada uno de los cuales puede ser modificado o no modificado, independientemente uno del otro.
- 5 "Administración parenteral" significa la administración mediante inyección (por ejemplo, inyección en bolo) o infusión. La administración parenteral incluye administración subcutánea, administración intravenosa, administración intramuscular, administración intraarterial, administración intraperitoneal o administración intracraneal, por ejemplo, administración intratecal o intracerebroventricular.
- "Péptido" significa una molécula formada al unir por lo menos dos aminoácidos mediante enlaces amida. Péptido se refiere a polipéptidos y proteínas.
- 10 "Composición farmacéutica" significa una mezcla de sustancias adecuadas para administrar a un individuo. Por ejemplo, una composición farmacéutica puede comprender uno o más agentes farmacéuticos activos y una solución acuosa estéril. En ciertas realizaciones, una composición farmacéutica muestra actividad en el ensayo de absorción libre en ciertas estirpes celulares.
- "Derivado farmacéuticamente aceptable" abarca sales, conjugados, profármacos o isómeros farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en el presente documento.
- 15 "Sales farmacéuticamente aceptables" significa sales fisiológicamente y farmacéuticamente aceptables de compuestos antisentido, es decir, sales que retienen la actividad biológica deseada del oligonucleótido original y no imparten efectos toxicológicos no deseados al mismo.
- "Enlace de fosforotioato" significa un enlace entre nucleósidos en el que el enlace fosfodiéster se modifica reemplazando uno de los átomos de oxígeno que no forman puentes con un átomo de azufre. Un enlace fosforotioato (P=S) es un enlace internucleosídico modificado.
- 20 "Porción" significa un número definido de nucleobases contiguas (es decir, unidas) de un ácido nucleico. En ciertas realizaciones, una porción es un número definido de nucleobases contiguas de un ácido nucleico objetivo. En ciertas realizaciones, una porción es un número definido de nucleobases contiguas de un compuesto antisentido.
- 25 "Prevenir" se refiere a retrasar o prevenir la aparición o el desarrollo de una enfermedad, trastorno o afección durante un período de tiempo desde minutos hasta indefinidamente. Prevenir también significa reducir el riesgo de desarrollar una enfermedad, trastorno o afección.
- "Profármaco" significa un agente terapéutico que se prepara en una forma inactiva que se convierte en una forma activa dentro del cuerpo o las células del mismo por la acción de enzimas endógenas u otros químicos o condiciones.
- 30 "Efectos secundarios" significa respuestas fisiológicas atribuibles a un tratamiento distinto de los efectos deseados. En ciertas realizaciones, los efectos secundarios incluyen reacciones en el lugar de la inyección, anomalías de la prueba de función hepática, anomalías de la función renal, toxicidad hepática, toxicidad renal, anomalías del sistema nervioso central, miopatías y malestar general. Por ejemplo, el aumento de los niveles de aminotransferasa en suero puede indicar toxicidad hepática o anomalía de la función hepática. Por ejemplo, el aumento de bilirrubina puede indicar toxicidad hepática o anomalía de la función hepática.
- 35 "Transductor de señal y activador del ácido nucleico de la transcripción 3" o "ácido nucleico de STAT3" significa cualquier ácido nucleico que codifique STAT3. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, un ácido nucleico de STAT3 incluye una secuencia de ADN que codifica STAT3, una secuencia de ARN transcrita a partir de ADN que codifica STAT3 (que incluye el ADN genómico que comprende intrones y exones), y una secuencia de ARNm que codifica STAT3. "ARNm de STAT3" significa un ARNm que codifica una proteína STAT3.
- 40 "Oligonucleótido de cadena sencilla" significa un oligonucleótido que no se hibrida a una cadena complementaria.
- "Específicamente hibridable" se refiere a un compuesto antisentido que tiene un grado suficiente de complementariedad entre un oligonucleótido antisentido y un ácido nucleico objetivo para inducir un efecto deseado, mientras que exhibe efectos mínimos o nulos en los ácidos nucleicos no objetivo bajo condiciones en las que se desea una unión específica, es decir, bajo condiciones fisiológicas en el caso de ensayos in vivo y tratamientos terapéuticos.
- 45 "Sujeto" significa un humano seleccionado para tratamiento o terapia.
- "Objetivo" o "objetivar" significa el proceso de diseño y selección de un compuesto antisentido que hibridará específicamente con un ácido nucleico objetivo e inducirá un efecto deseado.
- "Ácido nucleico objetivo", "ARN objetivo", "ARNm objetivo" y "transcripción de ARN objetivo" se refieren a un ácido nucleico capaz de ser objetivado por compuestos antisentido.
- 50 "Segmento objetivo" significa la secuencia de nucleótidos de un ácido nucleico objetivo al que se dirige un compuesto antisentido. "Sitio objetivo 5'" se refiere al nucleótido más 5' de un segmento objetivo. "Sitio objetivo 3'" se refiere al nucleótido más 3' de un segmento objetivo.
- "Cantidad terapéuticamente efectiva" significa una cantidad de un agente farmacéutico que proporciona un beneficio terapéutico a un individuo.

"Tratar" se refiere a administrar una composición farmacéutica para efectuar una alteración o mejora de una enfermedad, trastorno o afección.

5 "Nucleótido no modificado" significa un nucleótido compuesto de nucleobases naturales, fracciones de azúcar y enlaces de internucleósidos. En ciertas realizaciones, un nucleótido no modificado es un nucleótido de ARN (es decir, β -D-ribonucleósidos) o un nucleótido de ADN (es decir, β -D-desoxirribonucleósido).

Ciertos casos

Se divulga en el presente documento un inhibidor de la ruta JAK-STAT para uso en el tratamiento de cáncer en un sujeto que comprende administrar al sujeto un inhibidor de la ruta JAK-STAT. En ciertos casos el cáncer es linfoma de célula B.

10 Se divulga en el presente documento un inhibidor de la ruta JAK-STAT para uso en el tratamiento de linfoma de célula B en un sujeto que comprende administrar al sujeto un inhibidor de la ruta JAK-STAT.

Se divulga en el presente documento un compuesto antisentido complementario a un ácido nucleico que codifica STAT3 humano para uso en el tratamiento de cáncer, tal como linfoma de célula B, en un sujeto que comprende administrar al sujeto una dosis semanalmente de un compuesto antisentido complementario a un ácido nucleico que codifica STAT3 humano, en el que la dosis comprende aproximadamente 0.2 a 3.5 miligramos del compuesto por kilogramo del peso corporal del sujeto por semana (0.2-3.5 mg/kg/semana). En ciertas realizaciones, la dosis es aproximadamente 0.2 mg, aproximadamente 0.3 mg, aproximadamente 0.4 mg, aproximadamente 0.5 mg, aproximadamente 0.6 mg, aproximadamente 0.7 mg, aproximadamente 0.8 mg, aproximadamente 0.9 mg, aproximadamente 1.0 mg, aproximadamente 1.1 mg, aproximadamente 1.2 mg, aproximadamente 1.3 mg, aproximadamente 1.4 mg, aproximadamente 1.5 mg, aproximadamente 1.6 mg, aproximadamente 1.7 mg, aproximadamente 1.8 mg, aproximadamente 1.9 mg, aproximadamente 2.0 mg, aproximadamente 2.1 mg, aproximadamente 2.2 mg, aproximadamente 2.3 mg, aproximadamente 2.4 mg, aproximadamente 2.5 mg, aproximadamente 2.6 mg, aproximadamente 2.7 mg, aproximadamente 2.8 mg, aproximadamente 2.9 mg, aproximadamente 3.0 mg, aproximadamente 3.1 mg, aproximadamente 3.2 mg, aproximadamente 3.3 mg, aproximadamente 3.4 mg, o aproximadamente 3.5 mg del compuesto antisentido por kilogramo del peso corporal del sujeto. Como se divulga en este documento, la dosis comprende aproximadamente 1.5 a 3.5 miligramos del compuesto antisentido por kilogramo del peso corporal del sujeto (1.5-3.5 mg/kg/semana). Como se divulga en este documento, la dosis es efectiva para tratar cáncer y aceptablemente tolerable. La dosis se puede administrar durante por los menos 1-52 semanas, por los menos 1-10 semanas, por los menos 1-7 semanas, por los menos 1-5 semanas, por lo menos 5 semanas, por lo menos 6 semanas, o por lo menos 7 semanas. Como se divulga en este documento, la dosis se puede administrar al sujeto 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7 veces por semana. Como se divulga en este documento, la dosis se administra al sujeto 1-6 veces por semana. Como se divulga en este documento, la dosis se puede administrar 6 veces durante la primera semana y 1 vez cada semana posterior. Como se divulga en este documento, el peso corporal del sujeto se calcula como el peso corporal ideal utilizando la fórmula Devine (Pai, M.P. and Paloucek, F.P. Ann. Pharmacol. 2000. 34: 1066-1069): para hombres (en kg) = $50 + 2.3$ kg/pulgada sobre 5 pies; para mujeres (en kg) = $45.5 + 2.3$ kg/pulgada sobre 5 pies.

Se divulga en el presente documento una composición farmacéutica que comprende un compuesto antisentido complementario a un ácido nucleico que codifica STAT3 humano para uso en un método que comprende administrar a un sujeto que tiene linfoma de célula B, una dosis única del compuesto antisentido, en el que la dosis única comprende una cantidad del compuesto en el rango de aproximadamente 100-250 mg. En ciertos casos, la dosis única es una cantidad cualquiera de aproximadamente 100 mg, aproximadamente 110 mg, aproximadamente 120 mg, aproximadamente 130 mg, aproximadamente 140 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 160 mg, aproximadamente 170 mg, aproximadamente 180 mg, aproximadamente 190 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 210 mg, aproximadamente 220 mg, aproximadamente 230 mg, aproximadamente 240 mg, o aproximadamente 250 mg. En ciertos casos la dosis es efectiva para tratar cáncer y aceptablemente tolerable.

Se divulga en el presente documento una composición farmacéutica que comprende un compuesto antisentido complementario a un ácido nucleico que codifica STAT3 humano para uso en un método que comprende administrar a un sujeto que tiene linfoma de célula B, una dosis semanal total del compuesto antisentido, en la que la dosis semanal total comprende una cantidad del compuesto en el rango de aproximadamente 100-750 mg semanalmente. En ciertos casos, la dosis semanal total es una cantidad cualquiera de aproximadamente 100 mg, aproximadamente 125 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 175 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 225 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 275 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 325 mg, aproximadamente 350 mg, aproximadamente 375 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 425 mg, aproximadamente 450 mg, aproximadamente 475 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 525 mg, aproximadamente 550 mg, aproximadamente 575 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 625 mg, aproximadamente 650 mg, aproximadamente 675 mg, aproximadamente 700 mg, aproximadamente 725 mg, o aproximadamente 750 mg. En ciertos casos, la dosis es efectiva para tratar cáncer y aceptablemente tolerable. La dosis semanal total se puede administrar en 2, 3, 4, 5, 6, o 7 dosis iguales dentro de una semana, de tal manera que la dosis semanal total no excede aproximadamente 750 mg. En ciertos casos, la dosis semanal total se administra en 3 dosis iguales dentro de una semana. Se entenderá que los rangos de dosis semanal totales anteriormente mencionados se pueden representar fácilmente como miligramos del compuesto antisentido por kilogramo del peso corporal del sujeto por semana (mg/kg/semana) al simplemente dividir la dosis semanal total por el peso corporal del sujeto, tal como el peso corporal ideal del sujeto. Por ejemplo, dividir la dosis semanal total anteriormente mencionada por un peso corporal adulto promedio de 70 kg, en ciertos casos la dosis semanal total se puede representar como una

ES 2 718 082 T3

cantidad de aproximadamente 15 mg/70 kg (0.2 mg/kg/semana) a 750 mg/70 kg (10.7 mg/kg/semana). Como se divulga en este documento, la dosis semanal total se puede representar como cualquiera de aproximadamente 15 mg/70 kg (0.2 mg/kg/semana), aproximadamente 20 mg/70 kg (0.3 mg/kg/semana), aproximadamente 30 mg/70 kg (0.4 mg/kg/semana), aproximadamente 40 mg/70 kg (0.6 mg/kg/semana), aproximadamente 50 mg/70 kg (0.7 mg/kg/semana), aproximadamente 75 mg/70 kg (1.1 mg/kg/semana), aproximadamente 100 mg/70 kg (1.4 mg/kg/semana), aproximadamente 125 mg/70 kg (1.8 mg/kg/semana), aproximadamente 150 mg/70 kg (2.1 mg/kg/semana), aproximadamente 175 mg/70 kg (2.5 mg/kg/semana), aproximadamente 200 mg/70 kg (2.9 mg/kg/semana), aproximadamente 225 mg/70 kg (3.2 mg/kg/semana), aproximadamente 250 mg/70 kg (3.6 mg/kg/semana), aproximadamente 275 mg/70 kg (3.9 mg/kg/semana), aproximadamente 300 mg/70 kg (4.3 mg/kg/semana), aproximadamente 325 mg/70 kg (4.6 mg/kg/semana), aproximadamente 350 mg/70 kg (5.0 mg/kg/semana), aproximadamente 375 mg/70 kg (5.4 mg/kg/semana), aproximadamente 400 mg/70 kg (5.7 mg/kg/semana), aproximadamente 425 mg/70 kg (6.1 mg/kg/semana), aproximadamente 450 mg/70 kg (6.4 mg/kg/semana), aproximadamente 475 mg/70 kg (6.8 mg/kg/semana), aproximadamente 500 mg/70 kg (7.1 mg/kg/semana), aproximadamente 525 mg/70 kg (7.5 mg/kg/semana), aproximadamente 550 mg/70 kg (7.9 mg/kg/semana), aproximadamente 575 mg/70 kg (8.2 mg/kg/semana), aproximadamente 600 mg/70 kg (8.6 mg/kg/semana), aproximadamente 625 mg/70 kg (8.9 mg/kg/semana), aproximadamente 650 mg/70 kg (9.3 mg/kg/semana), aproximadamente 675 mg/70 kg (9.6 mg/kg/semana), aproximadamente 700 mg/70 kg (10.0 mg/kg/semana), aproximadamente 725 mg/70 kg (10.4 mg/kg/semana), o aproximadamente 750 mg/70 kg (10.7 mg/kg/semana). Como se divulga en este documento, se calcula el peso corporal como el peso corporal ideal utilizando la fórmula Devine (Pai, M.P. and Paloucek, F.P. Ann. Pharmacol. 2000. 34: 1066-1069): para hombres (en kg) = $50 + 2.3 \text{ kg/pulgada sobre } 5 \text{ pies}$; para mujeres (en kg) = $45.5 + 2.3 \text{ kg/pulgada sobre } 5 \text{ pies}$.

Se divulga en el presente documento una composición farmacéutica que comprende un compuesto antisentido complementario a un ácido nucleico que codifica STAT3 humano para uso en un método para tratar linfoma de célula B que comprende administrar el compuesto antisentido a un sujeto que tiene linfoma de célula B, en el que administrar el compuesto antisentido comprende:

una fase de carga que comprende una dosis semanal total en el rango de aproximadamente 100-750 mg para las primeras 1 a 10 semanas, y

una fase de mantenimiento que comprende una dosis semanal total en el rango de 100-250 mg durante por lo menos 1 semana después de la fase de carga.

En ciertas realizaciones, la fase de carga es 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, o 5 semanas. En ciertas realizaciones, la fase de carga comprende administrar el compuesto en 2, 3, 4, 5, 6, o 7 dosis iguales dentro de una semana. En ciertas realizaciones, la fase de carga comprende administrar el compuesto en 3 dosis iguales dentro de una semana. En diversas realizaciones, la dosis semanal total del compuesto antisentido en la fase de carga es una cantidad cualquiera de aproximadamente 100 mg, aproximadamente 125 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 175 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 225 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 275 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 325 mg, aproximadamente 350 mg, aproximadamente 375 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 425 mg, aproximadamente 450 mg, aproximadamente 475 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 525 mg, aproximadamente 550 mg, aproximadamente 575 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 625 mg, aproximadamente 650 mg, aproximadamente 675 mg, aproximadamente 700 mg, aproximadamente 725 mg, o aproximadamente 750 mg. Se entenderá que los rangos de dosis semanal totales anteriormente mencionados en la fase de carga se pueden representar fácilmente como miligramos del compuesto antisentido por kilogramo del peso corporal del sujeto por semana (mg/kg/semana) al simplemente dividir la dosis semanal total por el peso corporal del sujeto, tal como el peso corporal ideal del sujeto. Por ejemplo, dividir la dosis semanal total anteriormente mencionada en la fase de carga por un peso corporal adulto promedio de 70 kg, en ciertas realizaciones la dosis semanal total se puede representar como una cantidad de aproximadamente 15 mg/70 kg (0.2 mg/kg/semana) a 750 mg/70 kg (10.7 mg/kg/semana). Como se divulga en este documento, la dosis semanal total en la fase de carga se puede representar como cualquiera de aproximadamente 15 mg/70 kg (0.2 mg/kg/semana), aproximadamente 20 mg/70 kg (0.3 mg/kg/semana), aproximadamente 30 mg/70 kg (0.4 mg/kg/semana), aproximadamente 40 mg/70 kg (0.6 mg/kg/semana), aproximadamente 50 mg/70 kg (0.7 mg/kg/semana), aproximadamente 75 mg/70 kg (1.1 mg/kg/semana), aproximadamente 100 mg/70 kg (1.4 mg/kg/semana), aproximadamente 125 mg/70 kg (1.8 mg/kg/semana), aproximadamente 150 mg/70 kg (2.1 mg/kg/semana), aproximadamente 175 mg/70 kg (2.5 mg/kg/semana), aproximadamente 200 mg/70 kg (2.9 mg/kg/semana), aproximadamente 225 mg/70 kg (3.2 mg/kg/semana), aproximadamente 250 mg/70 kg (3.6 mg/kg/semana), aproximadamente 275 mg/70 kg (3.9 mg/kg/semana), aproximadamente 300 mg/70 kg (4.3 mg/kg/semana), aproximadamente 325 mg/70 kg (4.6 mg/kg/semana), aproximadamente 350 mg/70 kg (5.0 mg/kg/semana), aproximadamente 375 mg/70 kg (5.4 mg/kg/semana), aproximadamente 400 mg/70 kg (5.7 mg/kg/semana), aproximadamente 425 mg/70 kg (6.1 mg/kg/semana), aproximadamente 450 mg/70 kg (6.4 mg/kg/semana), aproximadamente 475 mg/70 kg (6.8 mg/kg/semana), aproximadamente 500 mg/70 kg (7.1 mg/kg/semana), aproximadamente 525 mg/70 kg (7.5 mg/kg/semana), aproximadamente 550 mg/70 kg (7.9 mg/kg/semana), aproximadamente 575 mg/70 kg (8.2 mg/kg/semana), aproximadamente 600 mg/70 kg (8.6 mg/kg/semana), aproximadamente 625 mg/70 kg (8.9 mg/kg/semana), aproximadamente 650 mg/70 kg (9.3 mg/kg/semana), aproximadamente 675 mg/70 kg (9.6 mg/kg/semana), aproximadamente 700 mg/70 kg (10.0 mg/kg/semana), aproximadamente 725 mg/70 kg (10.4 mg/kg/semana), o aproximadamente 750 mg/70 kg (10.7 mg/kg/semana). Como se divulga en este documento, se calcula el peso corporal como el peso corporal ideal utilizando la fórmula Devine (Pai, M.P. and Paloucek, F.P. Ann. Pharmacol. 2000. 34: 1066-1069): para hombres (en kg) = $50 + 2.3 \text{ kg/pulgada sobre } 5 \text{ pies}$; para mujeres (en kg) = $45.5 + 2.3 \text{ kg/pulgada sobre } 5 \text{ pies}$.

ES 2 718 082 T3

- En ciertas realizaciones, la fase de mantenimiento comprende administrar el compuesto en 2, 3, 4, 5, 6, o 7 dosis iguales dentro de una semana. En diversas realizaciones, la dosis semanal total del compuesto antisentido en la fase de mantenimiento es una cantidad cualquiera de aproximadamente 100 mg, aproximadamente 110 mg, aproximadamente 120 mg, aproximadamente 130 mg, aproximadamente 140 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 160 mg, aproximadamente 170 mg, aproximadamente 180 mg, aproximadamente 190 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 210 mg, aproximadamente 220 mg, aproximadamente 230 mg, aproximadamente 240 mg, o aproximadamente 250 mg. En ciertas realizaciones, la dosis semanal total en la fase de mantenimiento se administra como una dosis única por semana. Se entenderá que los rangos de dosis semanal totales anteriormente mencionados en la fase de mantenimiento se pueden representar fácilmente como miligramos del compuesto antisentido por kilogramo del peso corporal del sujeto por semana (mg/kg/semana) al simplemente dividir la dosis semanal total por el peso corporal del sujeto, tal como el peso corporal ideal del sujeto. Por ejemplo, dividir la dosis semanal total anteriormente mencionada por un peso corporal adulto promedio de 70 kg, en ciertas realizaciones la dosis semanal total en la fase de mantenimiento se puede representar como una cantidad de aproximadamente 15 mg/70 kg (0.2 mg/kg/semana) a 250 mg/70 kg (3.6 mg/kg/semana). Como se divulga en este documento, la dosis semanal total se puede representar como cualquiera de aproximadamente 15 mg/70 kg (0.2 mg/kg/semana), aproximadamente 20 mg/70 kg (0.3 mg/kg/semana), aproximadamente 30 mg/70 kg (0.4 mg/kg/semana), aproximadamente 40 mg/70 kg (0.6 mg/kg/semana), aproximadamente 50 mg/70 kg (0.7 mg/kg/semana), aproximadamente 75 mg/70 kg (1.1 mg/kg/semana), aproximadamente 100 mg/70 kg (1.4 mg/kg/semana), aproximadamente 125 mg/70 kg (1.8 mg/kg/semana), aproximadamente 150 mg/70 kg (2.1 mg/kg/semana), aproximadamente 175 mg/70 kg (2.5 mg/kg/semana), aproximadamente 200 mg/70 kg (2.9 mg/kg/semana), aproximadamente 225 mg/70 kg (3.2 mg/kg/semana), o aproximadamente 250 mg/70 kg (3.6 mg/kg/semana). Como se divulga en este documento, se calcula el peso corporal como el peso corporal ideal utilizando la fórmula Devine (Pai, M.P. and Paloucek, F.P. Ann. Pharmacol. 2000. 34: 1066-1069): para hombres (en kg) = $50 + 2.3 \text{ kg/pulgada sobre } 5 \text{ pies}$; para mujeres (en kg) = $45.5 + 2.3 \text{ kg/pulgada sobre } 5 \text{ pies}$.
- 5 Se divulga en el presente documento una composición farmacéutica que comprende un compuesto antisentido complementario a un ácido nucleico que codifica STAT3 humano para uso en el tratamiento de linfoma de célula B que comprende administrar a un sujeto que tiene linfoma de célula B, una composición farmacéutica que comprende un compuesto antisentido complementario a un ácido nucleico que codifica STAT3 humano, en el que administrar el compuesto antisentido comprende:
- 10 una fase de carga de aproximadamente 6, 7, 8, 9, o 10 semanas, y
- 15 una fase de mantenimiento que comprende una dosis de aproximadamente 2 mg/kg/semana durante por lo menos 1 semana después de la fase de carga. En ciertas realizaciones, se calcula el peso corporal como el peso corporal ideal utilizando la fórmula Devine (Pai, M.P. and Paloucek, F.P. Ann. Pharmacol. 2000. 34: 1066-1069): para hombres (en kg) = $50 + 2.3 \text{ kg/pulgada sobre } 5 \text{ pies}$; para mujeres (en kg) = $45.5 + 2.3 \text{ kg/pulgada sobre } 5 \text{ pies}$.
- 20 Se divulga en el presente documento una composición farmacéutica que comprende un compuesto antisentido complementario a un ácido nucleico que codifica STAT3 humano para uso en el tratamiento de linfoma de célula B que comprende administrar a un sujeto que tiene linfoma de célula B, una composición farmacéutica que comprende un compuesto antisentido complementario a un ácido nucleico que codifica STAT3 humano, en el que administrar el compuesto antisentido comprende:
- 25 una fase de carga que comprende una dosis en el rango de aproximadamente 3 a 4 mg/kg/semana durante aproximadamente 6, 7, 8, 9, o 10 semanas, y
- 30 una fase de mantenimiento que comprende una dosis de aproximadamente 2 mg/kg/semana durante por lo menos 1 semana después de la fase de carga. En ciertos casos, se calcula el peso corporal como el peso corporal ideal utilizando la fórmula Devine (Pai, M.P. and Paloucek, F.P. Ann. Pharmacol. 2000. 34: 1066-1069): para hombres (en kg) = $50 + 2.3 \text{ kg/pulgada sobre } 5 \text{ pies}$; para mujeres (en kg) = $45.5 + 2.3 \text{ kg/pulgada sobre } 5 \text{ pies}$.
- 35 Se divulga en el presente documento una composición farmacéutica que comprende un compuesto antisentido complementario a un ácido nucleico que codifica STAT3 humano para uso en el tratamiento de linfoma de célula B que comprende administrar a un sujeto que tiene linfoma de célula B, una composición farmacéutica que comprende un compuesto antisentido complementario a un ácido nucleico que codifica STAT3 humano, en el que administrar el compuesto antisentido comprende:
- 40 una fase de carga que comprende una dosis de aproximadamente 3 mg/kg/semana durante aproximadamente 8 semanas, y
- 45 una fase de mantenimiento que comprende una dosis de aproximadamente 2 mg/kg/semana durante por lo menos 1 semana después de la fase de carga. En ciertos casos, se calcula el peso corporal como el peso corporal ideal utilizando la fórmula Devine (Pai, M.P. and Paloucek, F.P. Ann. Pharmacol. 2000. 34: 1066-1069): para hombres (en kg) = $50 + 2.3 \text{ kg/pulgada sobre } 5 \text{ pies}$; para mujeres (en kg) = $45.5 + 2.3 \text{ kg/pulgada sobre } 5 \text{ pies}$.
- 50 Se divulga en el presente documento una composición farmacéutica que comprende un compuesto antisentido complementario a un ácido nucleico que codifica STAT3 humano para uso en el tratamiento de linfoma de célula B que comprende administrar a un sujeto que tiene linfoma de célula B, una composición farmacéutica que comprende un compuesto antisentido complementario a un ácido nucleico que codifica STAT3 humano, en el que administrar el compuesto antisentido comprende:
- 55 una fase de carga que comprende una dosis de aproximadamente 3 mg/kg/semana durante aproximadamente 8 semanas, y
- 60 una fase de mantenimiento que comprende una dosis de aproximadamente 2 mg/kg/semana durante por lo menos 1 semana después de la fase de carga. En ciertos casos, se calcula el peso corporal como el peso corporal ideal utilizando la fórmula Devine (Pai, M.P. and Paloucek, F.P. Ann. Pharmacol. 2000. 34: 1066-1069): para hombres (en kg) = $50 + 2.3 \text{ kg/pulgada sobre } 5 \text{ pies}$; para mujeres (en kg) = $45.5 + 2.3 \text{ kg/pulgada sobre } 5 \text{ pies}$.
- Se divulga en el presente documento una composición farmacéutica que comprende un compuesto antisentido complementario a un ácido nucleico que codifica STAT3 humano para uso en un método que comprende administrar el compuesto antisentido a un sujeto que tiene linfoma de célula B, en el que administrar el compuesto antisentido comprende:
- a primera fase que comprende una dosis semanal total en el rango de aproximadamente 100-750 mg para las primeras 1 a 10 semanas, y

a segunda fase que comprende una dosis semanal total en el rango de 100-250 mg durante por lo menos 1 semana después de la fase de carga.

5 En ciertas realizaciones, la primera fase es 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, o 5 semanas. En ciertas realizaciones, la primera fase comprende administrar el compuesto en 2, 3, 4, 5, 6, o 7 dosis iguales dentro de una semana. En ciertas realizaciones, la primera fase comprende administrar el compuesto en 3 dosis iguales dentro de una semana. En diversas realizaciones, la dosis semanal total del compuesto antisentido en la primera fase es una cantidad cualquiera de aproximadamente 100 mg, aproximadamente 125 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 175 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 225 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 275 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 325 mg, aproximadamente 350 mg, aproximadamente 375 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 425 mg, aproximadamente 450 mg, aproximadamente 475 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 525 mg, aproximadamente 550 mg, aproximadamente 575 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 625 mg, aproximadamente 650 mg, aproximadamente 675 mg, aproximadamente 700 mg, aproximadamente 725 mg, o aproximadamente 750 mg. Se entenderá que los rangos de dosis semanal totales anteriormente mencionados en la primera fase se pueden representar fácilmente como miligramos del compuesto antisentido por kilogramo del peso corporal del sujeto por semana (mg/kg/semana) al simplemente dividir la dosis semanal total por el peso corporal del sujeto, tal como el peso corporal ideal del sujeto. Por ejemplo, dividir la dosis semanal total anteriormente mencionada en la primera fase por un peso corporal adulto promedio de 70 kg, como se divulga en este documento la dosis semanal total se puede representar como una cantidad de aproximadamente 15 mg/70 kg (0.2 mg/kg/semana) a 750 mg/70 kg (10.7 mg/kg/semana). Como se divulga en este documento, la dosis semanal total en la primera fase se puede representar como cualquiera de aproximadamente 15 mg/70 kg (0.2 mg/kg/semana), aproximadamente 20 mg/70 kg (0.3 mg/kg/semana), aproximadamente 30 mg/70 kg (0.4 mg/kg/semana), aproximadamente 40 mg/70 kg (0.6 mg/kg/semana), aproximadamente 50 mg/70 kg (0.7 mg/kg/semana), aproximadamente 75 mg/70 kg (1.1 mg/kg/semana), aproximadamente 100 mg/70 kg (1.4 mg/kg/semana), aproximadamente 125 mg/70 kg (1.8 mg/kg/semana), aproximadamente 150 mg/70 kg (2.1 mg/kg/semana), aproximadamente 175 mg/70 kg (2.5 mg/kg/semana), aproximadamente 200 mg/70 kg (2.9 mg/kg/semana), aproximadamente 225 mg/70 kg (3.2 mg/kg/semana), aproximadamente 250 mg/70 kg (3.6 mg/kg/semana), aproximadamente 275 mg/70 kg (3.9 mg/kg/semana), aproximadamente 300 mg/70 kg (4.3 mg/kg/semana), aproximadamente 325 mg/70 kg (4.6 mg/kg/semana), aproximadamente 350 mg/70 kg (5.0 mg/kg/semana), aproximadamente 375 mg/70 kg (5.4 mg/kg/semana), aproximadamente 400 mg/70 kg (5.7 mg/kg/semana), aproximadamente 425 mg/70 kg (6.1 mg/kg/semana), aproximadamente 450 mg/70 kg (6.4 mg/kg/semana), aproximadamente 475 mg/70 kg (6.8 mg/kg/semana), aproximadamente 500 mg/70 kg (7.1 mg/kg/semana), aproximadamente 525 mg/70 kg (7.5 mg/kg/semana), aproximadamente 550 mg/70 kg (7.9 mg/kg/semana), aproximadamente 575 mg/70 kg (8.2 mg/kg/semana), aproximadamente 600 mg/70 kg (8.6 mg/kg/semana), aproximadamente 625 mg/70 kg (8.9 mg/kg/semana), aproximadamente 650 mg/70 kg (9.3 mg/kg/semana), aproximadamente 675 mg/70 kg (9.6 mg/kg/semana), aproximadamente 700 mg/70 kg (10.0 mg/kg/semana), aproximadamente 725 mg/70 kg (10.4 mg/kg/semana), o aproximadamente 750 mg/70 kg (10.7 mg/kg/semana). En ciertas realizaciones, se calcula el peso corporal como el peso corporal ideal utilizando la fórmula Devine (Pai, M.P. and Paloucek, F.P. Ann. Pharmacol. 2000. 34: 1066-1069): para hombres (en kg) = $50 + 2.3 \text{ kg/pulgada sobre } 5 \text{ pies}$; para mujeres (en kg) = $45.5 + 2.3 \text{ kg/pulgada sobre } 5 \text{ pies}$.

En ciertas realizaciones, la segunda fase comprende administrar el compuesto en 2, 3, 4, 5, 6, o 7 dosis iguales dentro de una semana. En diversas realizaciones, la dosis semanal total del compuesto antisentido en la segunda fase es una cantidad cualquiera de aproximadamente 100 mg, aproximadamente 110 mg, aproximadamente 120 mg, aproximadamente 130 mg, aproximadamente 140 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 160 mg, aproximadamente 170 mg, aproximadamente 180 mg, aproximadamente 190 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 210 mg, aproximadamente 220 mg, aproximadamente 230 mg, aproximadamente 240 mg, o aproximadamente 250 mg. En ciertas realizaciones, la dosis semanal total en la segunda fase se administra como una dosis única por semana. Se entenderá que los rangos de dosis semanal totales anteriormente mencionados en la segunda fase se pueden representar fácilmente como miligramos del compuesto antisentido por kilogramo del peso corporal del sujeto por semana (mg/kg/semana) al simplemente dividir la dosis semanal total por el peso corporal del sujeto, tal como el peso corporal ideal del sujeto. Por ejemplo, dividir la dosis semanal total anteriormente mencionada por un peso corporal adulto promedio de 70 kg, como se divulga en este documento la dosis semanal total en la segunda fase se puede representar como una cantidad de aproximadamente 15 mg/70 kg (0.2 mg/kg/semana) a 250 mg/70 kg (3.6 mg/kg/semana). Como se divulga en este documento, la dosis semanal total se puede representar como cualquiera de aproximadamente 15 mg/70 kg (0.2 mg/kg/semana), aproximadamente 20 mg/70 kg (0.3 mg/kg/semana), aproximadamente 30 mg/70 kg (0.4 mg/kg/semana), aproximadamente 40 mg/70 kg (0.6 mg/kg/semana), aproximadamente 50 mg/70 kg (0.7 mg/kg/semana), aproximadamente 75 mg/70 kg (1.1 mg/kg/semana), aproximadamente 100 mg/70 kg (1.4 mg/kg/semana), aproximadamente 125 mg/70 kg (1.8 mg/kg/semana), aproximadamente 150 mg/70 kg (2.1 mg/kg/semana), aproximadamente 175 mg/70 kg (2.5 mg/kg/semana), aproximadamente 200 mg/70 kg (2.9 mg/kg/semana), aproximadamente 225 mg/70 kg (3.2 mg/kg/semana), o aproximadamente 250 mg/70 kg (3.6 mg/kg/semana). En ciertas realizaciones, se calcula el peso corporal como el peso corporal ideal utilizando la fórmula Devine (Pai, M.P. and Paloucek, F.P. Ann. Pharmacol. 2000. 34: 1066-1069): para hombres (en kg) = $50 + 2.3 \text{ kg/pulgada sobre } 5 \text{ pies}$; para mujeres (en kg) = $45.5 + 2.3 \text{ kg/pulgada sobre } 5 \text{ pies}$.

65 Se divulga en el presente documento una composición farmacéutica que comprende un compuesto antisentido complementario a un ácido nucleico que codifica STAT3 humano para uso en el tratamiento de linfoma de célula B que comprende administrar a un sujeto que tiene linfoma de célula B, una composición farmacéutica que comprende un compuesto antisentido complementario a un ácido nucleico que codifica STAT3 humano, en el que administrar el compuesto antisentido comprende:

una primera fase durante aproximadamente 6, 7, 8, 9, o 10 semanas, y

una segunda fase que comprende una dosis de aproximadamente 2 mg/kg/semana durante por lo menos 1 semana después de la fase de carga. En ciertas realizaciones, se calcula el peso corporal como el peso corporal ideal utilizando la fórmula Devine (Pai, M.P. and Paloucek, F.P. Ann. Pharmacol. 2000. 34: 1066-1069): para hombres (en kg) = $50 + 2.3$ kg/pulgada sobre 5 pies; para mujeres (en kg) = $45.5 + 2.3$ kg/pulgada sobre 5 pies.

Se divulga en el presente documento una composición farmacéutica que comprende un compuesto antisentido complementario a un ácido nucleico que codifica STAT3 humano para uso en el tratamiento de linfoma de célula B que comprende administrar a un sujeto que tiene s linfoma de célula B, una composición farmacéutica que comprende un compuesto antisentido complementario a un ácido nucleico que codifica STAT3 humano, en el que administrar el compuesto antisentido comprende:

una primera fase que comprende una dosis en el rango de aproximadamente 3 a 4 mg/kg/semana durante aproximadamente 6, 7, 8, 9, o 10 semanas, y

una segunda fase que comprende una dosis de aproximadamente 2 mg/kg/semana durante por lo menos 1 semana después de la fase de carga. En ciertos casos, se calcula el peso corporal como el peso corporal ideal utilizando la fórmula Devine (Pai, M.P. and Paloucek, F.P. Ann. Pharmacol. 2000. 34: 1066-1069): para hombres (en kg) = $50 + 2.3$ kg/pulgada sobre 5 pies; para mujeres (en kg) = $45.5 + 2.3$ kg/pulgada sobre 5 pies.

Se divulga en el presente documento una composición farmacéutica que comprende un compuesto antisentido complementario a un ácido nucleico que codifica STAT3 humano para uso en el tratamiento de linfoma de célula B que comprende administrar a un sujeto que tiene linfoma de célula B, una composición farmacéutica que comprende un compuesto antisentido complementario a un ácido nucleico que codifica STAT3 humano, en el que administrar el compuesto antisentido comprende:

una primera fase que comprende una dosis de aproximadamente 3 mg/kg/semana durante aproximadamente 8 semanas, y

una segunda fase que comprende una dosis de aproximadamente 2 mg/kg/semana durante por lo menos 1 semana después de la fase de carga. En ciertos casos, se calcula el peso corporal como el peso corporal ideal utilizando la fórmula Devine (Pai, M.P. and Paloucek, F.P. Ann. Pharmacol. 2000. 34: 1066-1069): para hombres (en kg) = $50 + 2.3$ kg/pulgada sobre 5 pies; para mujeres (en kg) = $45.5 + 2.3$ kg/pulgada sobre 5 pies.

En cualquiera de las realizaciones anteriores, el linfoma de célula B es un linfoma no Hodgkin de célula B. Ejemplos de linfoma no Hodgkin de célula B de ciertos aspectos incluyen, pero no se limitan a, linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), linfoma folicular, linfoma de tejido linfático asociado a mucosa (MALT), linfoma linfocítico de células pequeñas, leucemia linfocítica crónica, linfoma de células del manto (MCL), linfoma de Burkitt, linfoma mediastínico de células B grandes, macroglobulinemia de Waldenstrom, linfoma nodal de la zona marginal de células B (NMZL), linfoma esplénico de la zona marginal (SMZL), linfoma de célula B grande intravascular, linfoma de efusión primaria, y granulomatosis linfomatoide. En ciertas realizaciones, el linfoma no Hodgkin de célula B es linfoma difuso de células B grandes (DLBCL).

En cualquiera de las realizaciones anteriores, el linfoma de célula B es linfoma de célula B Hodgkin.

Como se divulga en este documento, administrar la dosis del compuesto antisentido reduce el tamaño de tumor o volumen de tumor en el sujeto. Como se divulga en este documento, administrar la dosis del compuesto antisentido prolonga la supervivencia del sujeto. Como se divulga en este documento, al administrar la dosis del compuesto antisentido se trata el cáncer, tal como linfoma de célula B, en el sujeto. Como se divulga en este documento, el método es efectivo para tratar cáncer y aceptablemente tolerable en un sujeto.

En algunos de los casos anteriores, el sujeto se identifica como que tienen cáncer, tal como linfoma de célula B, antes de administrar el compuesto antisentido al sujeto. En ciertos casos, el sujeto identificado como que tienen cáncer, tal como linfoma de célula B, recibe o está actualmente recibiendo tratamiento contra el cáncer, tal como un régimen de tratamiento de primera línea. Por ejemplo, en ciertos casos, el régimen de tratamiento de primera línea es una combinación de ciclofosfamida, hidroxidaurubicina, oncovina (vincristina), prednisona o prednisolona (CHOP). En ciertos casos, el régimen de tratamiento de primera línea es una combinación de rituximab y CHOP (R-CHOP). En ciertos casos, el sujeto es resistente a un régimen de tratamiento de primera línea tal como CHOP y/o R-CHOP.

Como se divulga en este documento, el compuesto antisentido comprende un oligonucleótido modificado que consiste de 12 a 30 nucleósidos unidos que tienen una secuencia de nucleobases que comprende una porción de por los menos 12 nucleobases contiguas complementarias a una porción de igual longitud de nucleobases 3008 a 3033 de la SEQ ID NO: 1, en la que la secuencia de nucleobases es complementaria a la SEQ ID NO: 1.

Como se divulga en este documento, el compuesto antisentido comprende un oligonucleótido modificado que consiste de 12 a 30 nucleósidos unidos que tienen una secuencia de nucleobases que comprende una porción de por los menos 12 nucleobases contiguas complementarias a una porción de igual longitud de nucleobases 3016 a 3031 de la SEQ ID NO: 1, en la que la secuencia de nucleobases es complementaria a la SEQ ID NO: 1.

Como se divulga en este documento, el compuesto antisentido comprende un oligonucleótido modificado que consiste de 12 a 30 nucleósidos unidos que tienen una secuencia de nucleobases que comprende una porción de por los menos

ES 2 718 082 T3

12 nucleobases contiguas complementarias a una porción de igual longitud de nucleobases 6476 a 6491 de la SEQ ID NO: 2, en la que la secuencia de nucleobases es complementaria a la SEQ ID NO: 2.

5 Como se divulga en este documento, el compuesto antisentido comprende un oligonucleótido modificado que consiste de 12 a 30 nucleósidos unidos que tienen una secuencia de nucleobases que comprende una porción de por los menos 12 nucleobases contiguas complementarias a una porción de igual longitud de nucleobases 250-286; 250-285; 264-285; 264-282; 728-745; 729-745; 729-744; 787-803; 867-883; 955-978; 1146-1170; 1896-1920; 1899-1920; 1899-1919; 1899-1918; 1899-1916; 1901-1916; 1946-1963; 1947-1963; 2155-2205; 2155-2187; 2156-2179; 2204-2221; 2681-2696; 2699-2716; 3001-3033; 3008-3033, 3010-3033, 3010-3032, 3015-3033, 3015-3032, 3015-3031, 3016-3033, 3016-3032, 3016-3033; 3452-3499; 3460-3476; 3583-3608; 3591-3616; 3595-3615; 3595-3614; 3595-3612; 3675-3706; 3713-3790; 3715-3735; 3833-3878; 3889-3932; 3977-4012; 4067-4100; 4225-4256; 4234-4252; 4235-4252; 4235-4251; 4236-4252; 4306-4341; 4431-4456; 4439-4454; 4471-4510; 4488-4505; 4530-4558; 4539-4572; 4541-4558; 4636-4801; 4782-4796; 4800-4823; 4811-4847; 4813-4859; 4813-4815; 4813-4831; 4827-4859; 4827-4844; o 4842-4859 de la SEQ ID NO: 1, en la que la secuencia de nucleobases del oligonucleótido modificado es complementaria a la SEQ ID NO: 1.

15 Como se divulga en este documento, el compuesto antisentido comprende un oligonucleótido modificado que consiste de 12 a 30 nucleósidos unidos que tienen una secuencia de nucleobases que comprende una porción de por los menos 12 nucleobases contiguas complementarias a una porción de igual longitud de nucleobases 2668-2688; 2703-2720; 5000-5021; 5001-5017; 5697-5722; 5699-5716; 6475 - 6490; 6475 - 6491; 6476 - 6491; 7682-7705; 8078-8097; 8079-8095; 9862-9811; 9870-9897; 9875-9893; 9875-9891; 9877-9893; 11699-11719; 12342-12366; 12345-12364; 12346-12364; 12347-12364; 12353-12380; 12357-12376; 12358-12376; 12358-12373; 12360-12376; 14128-14148; 16863-16883; 46091-46111; 50692-50709; 50693-50709; 50693-50708; 61325-61349; 66133-66157; 66136-66157; 66136 - 66155; 66136-66153; 66138-66153; 66184-66200; 67067-67083; 4171-74220; 74199-74220; 74202-74220; 74171-74219; 74199-74219; 74202-74219; 74171-74218; 74199-74218; 74202-74218; 74723-74768; 74764-74803; 74782-74802; 74782-74801; 74782-74800; 74782-74799; 74783-74802; 74783-74801; 74783-74800; 74783-74799; 74862-74893; 74900-74977; 74902-74922; 74902-74920; 75070-75119; 75164-75199; 75254-75287; 75412-75443; 75421-75439; 75422-75439; 75422-75438; 75423-75439; 75423-75438; 75493-75528; 75616-75643; 75626-75641; 75658-75699; 75676-75692; 75717-75745; 75726-75759; 75726-75745; 75727-75745; 75728-75745; 75831-75988; 75852-75969; 75969-75984; 75987-76056; 76000-76046; 76000-76032; 76000-76018; 76014-76046; 76014-76032; 76029-76046; o 76031-76046 de la SEQ ID NO: 2, en la que la secuencia de nucleobases del oligonucleótido modificado es complementaria a la SEQ ID NO: 2.

30 Como se divulga en este documento, la secuencia de nucleobases del oligonucleótido modificado comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 12 o consiste de la secuencia de la SEQ ID NO: 12. En ciertos casos, el oligonucleótido modificado es 100% complementario a la SEQ ID NO: 1 o 2.

Como se divulga en este documento, la secuencia de nucleobases del oligonucleótido modificado comprende la secuencia de cualquiera de los oligonucleótidos antisentido de STAT3 descritos en el documento WO 2012/135736.

35 En ciertos casos, el oligonucleótido modificado es un oligonucleótido modificado de cadena sencilla. En ciertos casos, el oligonucleótido modificado comprende por los menos un enlace de internucleósido modificado. En diversos casos, cada enlace de internucleósido es un enlace de fosforotioato de internucleósido. Como se divulga en este documento, por los menos un nucleósido comprende un azúcar modificado, tal como un azúcar bicíclico que incluye, pero no se limita a, un puente de 4'-CH₂-O-2' o un puente de 4'-CH(CH₃)-O-2'. Como se divulga en este documento, el azúcar modificado comprende un grupo 2'-O(CH₂)₂-OCH₃. En ciertos casos, por los menos un nucleósido comprende una nucleobase modificada, tal como una 5-metilcitosina.

Como se divulga en este documento, el oligonucleótido modificado comprende:

un flanco 5' que consiste de 1 a 5 nucleósidos unidos;

un flanco 3' que consiste de 1 a 5 nucleósidos unidos; y

45 un hueco entre el flanco 5' y el flanco 3' que consiste de 8 a 12 2'-desoxinucleósidos unidos;

en el que por los menos uno del flanco 5' y el flanco 3' comprende por los menos un nucleósido bicíclico o un 2'-nucleósido sustituido. En ciertas realizaciones, el 2'-nucleósido sustituido comprende un grupo 2'-O(CH₂)₂-OCH₃ o un grupo 2'-O-CH₃. En ciertos casos, el nucleósido bicíclico comprende un puente de 4'-CH₂-O-2' o un puente 4'-CH(CH₃)-O-2'.

50 Como se divulga en este documento, las composiciones farmacéuticas descritas en este documento se administran en la forma de una unidad de dosificación (por ejemplo, inyección, infusión, etc.). En ciertos casos, dichas composiciones farmacéuticas comprenden un oligonucleótido antisentido en una cantidad cualquiera de aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 125 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 175 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 225 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 275 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 325 mg, aproximadamente 350 mg, aproximadamente 375 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 425 mg, aproximadamente 450 mg, aproximadamente 475 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 525 mg, aproximadamente 550 mg, aproximadamente 575 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 625 mg, aproximadamente 650 mg, aproximadamente 675 mg, aproximadamente 700 mg, aproximadamente 725 mg, o aproximadamente 750 mg. Se entenderá que las cantidades mencionadas anteriormente de oligonucleótido antisentido se pueden representar fácilmente como miligramos del compuesto antisentido por kilogramo del peso corporal del sujeto por semana

(mg/kg/semana) al simplemente dividir la cantidad por el peso corporal del sujeto por semana. Por ejemplo, dividir las cantidades mencionadas anteriormente por un peso corporal adulto promedio de 70 kg, como se divulga en este documento la unidad de dosificación se puede representar como cualquiera de aproximadamente 15 mg/70 kg (0.2 mg/kg/semana), aproximadamente 20 mg/70 kg (0.3 mg/kg/semana), aproximadamente 30 mg/70 kg (0.4 mg/kg/semana), aproximadamente 40 mg/70 kg (0.6 mg/kg/semana), aproximadamente 50 mg/70 kg (0.7 mg/kg/semana), aproximadamente 75 mg/70 kg (1.1 mg/kg/semana), aproximadamente 100 mg/70 kg (1.4 mg/kg/semana), aproximadamente 125 mg/70 kg (1.8 mg/kg/semana), aproximadamente 150 mg/70 kg (2.1 mg/kg/semana), aproximadamente 175 mg/70 kg (2.5 mg/kg/semana), aproximadamente 200 mg/70 kg (2.9 mg/kg/semana), aproximadamente 225 mg/70 kg (3.2 mg/kg/semana), aproximadamente 250 mg/70 kg (3.6 mg/kg/semana), aproximadamente 275 mg/70 kg (3.9 mg/kg/semana), aproximadamente 300 mg/70 kg (4.3 mg/kg/semana), aproximadamente 325 mg/70 kg (4.6 mg/kg/semana), aproximadamente 350 mg/70 kg (5.0 mg/kg/semana), aproximadamente 375 mg/70 kg (5.4 mg/kg/semana), aproximadamente 400 mg/70 kg (5.7 mg/kg/semana), aproximadamente 425 mg/70 kg (6.1 mg/kg/semana), aproximadamente 450 mg/70 kg (6.4 mg/kg/semana), aproximadamente 475 mg/70 kg (6.8 mg/kg/semana), aproximadamente 500 mg/70 kg (7.1 mg/kg/semana), aproximadamente 525 mg/70 kg (7.5 mg/kg/semana), aproximadamente 550 mg/70 kg (7.9 mg/kg/semana), aproximadamente 575 mg/70 kg (8.2 mg/kg/semana), aproximadamente 600 mg/70 kg (8.6 mg/kg/semana), aproximadamente 625 mg/70 kg (8.9 mg/kg/semana), aproximadamente 650 mg/70 kg (9.3 mg/kg/semana), aproximadamente 675 mg/70 kg (9.6 mg/kg/semana), aproximadamente 700 mg/70 kg (10.0 mg/kg/semana), aproximadamente 725 mg/70 kg (10.4 mg/kg/semana), o aproximadamente 750 mg/70 kg (10.7 mg/kg/semana). En ciertos casos, se calcula el peso corporal como el peso corporal ideal utilizando la fórmula Devine (Pai, M.P. and Paloucek, F.P. Ann. Pharmacol. 2000. 34: 1066-1069): para hombres (en kg) = $50 + 2.3 \text{ kg/pulgada}$ sobre 5 pies; para mujeres (en kg) = $45.5 + 2.3 \text{ kg/pulgada}$ sobre 5 pies.

Como se divulga en este documento, las composiciones farmacéuticas descritas en este documento comprenden una dosis de oligonucleótido antisentido en una cantidad en el rango de aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 125 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 175 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 225 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 275 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 325 mg, aproximadamente 350 mg, aproximadamente 375 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 425 mg, aproximadamente 450 mg, aproximadamente 475 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 525 mg, aproximadamente 550 mg, aproximadamente 575 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 625 mg, aproximadamente 650 mg, aproximadamente 675 mg, aproximadamente 700 mg, aproximadamente 725 mg, o aproximadamente 750 mg. Se entenderá que las cantidades mencionadas anteriormente de oligonucleótido antisentido se pueden representar fácilmente como miligramos del compuesto antisentido por kilogramo del peso corporal del sujeto por semana (mg/kg/semana) al simplemente dividir la cantidad por el peso corporal del sujeto por semana. Por ejemplo, dividir las cantidades mencionadas anteriormente por un peso corporal adulto promedio de 70 kg, como se divulga en este documento la dosis de oligonucleótido antisentido se puede representar como cualquiera de aproximadamente 15 mg/70 kg (0.2 mg/kg/semana), aproximadamente 20 mg/70 kg (0.3 mg/kg/semana), aproximadamente 30 mg/70 kg (0.4 mg/kg/semana), aproximadamente 40 mg/70 kg (0.6 mg/kg/semana), aproximadamente 50 mg/70 kg (0.7 mg/kg/semana), aproximadamente 75 mg/70 kg (1.1 mg/kg/semana), aproximadamente 100 mg/70 kg (1.4 mg/kg/semana), aproximadamente 125 mg/70 kg (1.8 mg/kg/semana), aproximadamente 150 mg/70 kg (2.1 mg/kg/semana), aproximadamente 175 mg/70 kg (2.5 mg/kg/semana), aproximadamente 200 mg/70 kg (2.9 mg/kg/semana), aproximadamente 225 mg/70 kg (3.2 mg/kg/semana), aproximadamente 250 mg/70 kg (3.6 mg/kg/semana), aproximadamente 275 mg/70 kg (3.9 mg/kg/semana), aproximadamente 300 mg/70 kg (4.3 mg/kg/semana), aproximadamente 325 mg/70 kg (4.6 mg/kg/semana), aproximadamente 350 mg/70 kg (5.0 mg/kg/semana), aproximadamente 375 mg/70 kg (5.4 mg/kg/semana), aproximadamente 400 mg/70 kg (5.7 mg/kg/semana), aproximadamente 425 mg/70 kg (6.1 mg/kg/semana), aproximadamente 450 mg/70 kg (6.4 mg/kg/semana), aproximadamente 475 mg/70 kg (6.8 mg/kg/semana), aproximadamente 500 mg/70 kg (7.1 mg/kg/semana), aproximadamente 525 mg/70 kg (7.5 mg/kg/semana), aproximadamente 550 mg/70 kg (7.9 mg/kg/semana), aproximadamente 575 mg/70 kg (8.2 mg/kg/semana), aproximadamente 600 mg/70 kg (8.6 mg/kg/semana), aproximadamente 625 mg/70 kg (8.9 mg/kg/semana), aproximadamente 650 mg/70 kg (9.3 mg/kg/semana), aproximadamente 675 mg/70 kg (9.6 mg/kg/semana), aproximadamente 700 mg/70 kg (10.0 mg/kg/semana), aproximadamente 725 mg/70 kg (10.4 mg/kg/semana), o aproximadamente 750 mg/70 kg (10.7 mg/kg/semana). Como se divulga en este documento se calcula el peso corporal como el peso corporal ideal utilizando la fórmula Devine (Pai, M.P. and Paloucek, F.P. Ann. Pharmacol. 2000. 34: 1066-1069): para hombres (en kg) = $50 + 2.3 \text{ kg/pulgada}$ sobre 5 pies; para mujeres (en kg) = $45.5 + 2.3 \text{ kg/pulgada}$ sobre 5 pies.

Las composiciones descritas en el presente documento pueden contener adicionalmente otros componentes complementarios encontrados convencionalmente en composiciones farmacéuticas, en sus niveles de uso establecidos en la técnica. Así, por ejemplo, las composiciones pueden contener materiales farmacéuticamente activos adicionales, compatibles, tales como, por ejemplo, antipruríticos, astringentes, anestésicos locales o agentes antiinflamatorios. Sin embargo, dichos materiales, cuando se agregan, no deben interferir indebidamente con las actividades biológicas de los componentes de las composiciones descritas en este documento. Las formulaciones se pueden esterilizar y, si se desea, se pueden mezclar con agentes auxiliares, por ejemplo, conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, sales para influir en la presión osmótica, tampones, colorantes y/o sustancias aromáticas y similares que no interactúan de forma perjudicial con los oligonucleótidos de la formulación.

Los oligonucleótidos antisentido se pueden unir covalentemente a una o más fracciones o conjugados que mejoran la actividad, la distribución celular o la absorción celular de los oligonucleótidos antisentido. Los grupos conjugados típicos incluyen fracciones de colesterol y fracciones de lípidos. Los grupos conjugados adicionales incluyen carbohidratos,

fosfolípidos, biotina, fenazina, folato, fenantridina, antraquinona, acridina, fluoresceínas, rodaminas, cumarinas y colorantes.

5 Los oligonucleótidos antisentido también se pueden modificar para tener uno o más grupos estabilizadores que generalmente están unidos a uno o ambos extremos de compuestos antisentido para mejorar propiedades tales como, por ejemplo, la estabilidad de la nucleasa. Incluidos en los grupos estabilizadores están las estructuras de las caperuzas. Estas modificaciones terminales protegen el oligonucleótido antisentido que tiene ácido nucleico terminal de la degradación de la exonucleasa, y pueden ayudar en la administración y/o localización dentro de una célula. La tapa puede estar presente en el extremo 5' (caperuza 5'), o en el extremo 3' (cola 3'), o puede estar presente en ambos extremos. Las estructuras de las caperuzas son bien conocidas en la técnica e incluyen, por ejemplo, caperuzas abásicas desoxi invertidas. Otros grupos estabilizadores 3' y 5' que se pueden utilizar para cubrir uno o ambos extremos de un compuesto antisentido para impartir estabilidad de nucleasa incluyen los divulgados en el documento WO 03/004602 publicado el 16 de enero de 2003.

Ciertos tratamientos

15 Se divulga en el presente documento un método para tratar un sujeto que sufre de cáncer que comprende administrar al sujeto un compuesto antisentido complementario a STAT3 humano. En ciertas realizaciones el compuesto antisentido complementario a STAT3 humano es como se describe en este documento o como se divulga en el documento WO2012/135736.

20 En ciertos casos, el cáncer es linfoma de célula B. Se divulga en el presente documento un compuesto antisentido complementario a STAT3 humano para uso en el tratamiento de cáncer. Como se divulga en este documento el compuesto antisentido complementario a STAT3 humano es como se describe en este documento o como se divulga en el documento WO2012/135736. En ciertos casos, el cáncer se selecciona de linfoma de célula B.

25 En ciertos aspectos se proporciona un compuesto antisentido complementario a STAT3 humano para uso en un método para tratar cáncer en un sujeto en necesidad del mismo, en el que el método comprende administrar al sujeto el compuesto antisentido en una fase de carga y luego una fase de mantenimiento, en el que la fase de carga implica administrar una dosis semanal total del compuesto en el rango de aproximadamente 100-750 mg para las primeras 1 a 10 semanas, y la fase de mantenimiento implica administrar una dosis semanal total en el rango de 100-250 mg durante por los menos 1 semana después de la fase de carga. Como se divulga en este documento el compuesto antisentido complementario a STAT3 humano es como se describe en este documento o como se divulga en el documento WO2012/135736. En ciertos casos, el cáncer se selecciona de linfoma de célula B.

30 Ciertas divulgaciones se dirigen al uso de un compuesto antisentido complementario a STAT3 humano para la fabricación de un medicamento para tratamiento de cáncer. En ciertas divulgaciones el compuesto antisentido complementario a STAT3 humano es como se describe en este documento o como se divulga en el documento WO2012/135736. En ciertos casos, el cáncer se selecciona de linfoma de célula B.

35 En casos particulares de cualquiera de estos aspectos, el linfoma de célula B es un linfoma no Hodgkin de célula B. Ejemplos de linfoma no Hodgkin de célula B de ciertos aspectos incluyen, pero no se limitan a, linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), linfoma folicular, linfoma de tejido linfático asociado a mucosa (MALT), linfoma linfocítico de células pequeñas, leucemia linfocítica crónica, linfoma de células del manto (MCL), linfoma de Burkitt, linfoma mediastínico de células B grandes, macroglobulinemia de Waldenstrom, linfoma nodal de la zona marginal de células B (NMZL), linfoma esplénico de la zona marginal (SMZL), linfoma de célula B grande intravascular, linfoma de efusión primaria, y granulomatosis linfomatoide. En ciertos casos, el linfoma no Hodgkin de célula B es linfoma difuso de células B grandes (DLBCL).

Ciertos regímenes de dosificación

45 En ciertos casos, las composiciones farmacéuticas se administran de acuerdo con un régimen de dosificación. En ciertos dichos casos, el régimen de dosificación comprende una fase de carga y una fase de mantenimiento. En ciertos dichos casos, el régimen de dosificación es efectivo para tratar cáncer y aceptablemente tolerable en un sujeto. En ciertos casos, la composición farmacéutica comprende un oligonucleótido antisentido. En ciertos casos, el oligonucleótido antisentido tiene la secuencia de nucleobases de la SEQ ID NO: 12. En ciertos casos, el oligonucleótido antisentido es ISIS 481464.

50 En ciertos casos, la fase de carga incluye 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, o más de 20 dosis.

55 En ciertos casos, la fase de carga dura de 1 día a 6 meses. En ciertos casos, una fase de carga dura 1 día, 2 días, 3, días, 4, días, 5 días, 6 días, o 7 días medidos a partir de la administración de la primera dosis de la fase de carga para la administración de la primera dosis de la fase de mantenimiento. En ciertos casos una fase de carga dura 1 semana, 2 semanas, 3, semanas, 4, semanas, 5 semanas, 6 semanas, 7 semanas, 8 semanas, 9 semanas, 10 semanas, 11 semanas, 12 semanas, 13 semanas, 14 semanas, 15 semanas, 16 semanas, 17 semanas, 18 semanas, 19 semanas, 20 semanas, 21 semanas, 22 semanas, 23 semanas, 24 semanas, 25 semanas, o 26 semanas medidas a partir de la administración de la primera dosis de la fase de carga para la administración de la primera dosis de la fase de mantenimiento. En ciertos casos, la fase de carga dura 1 mes, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses, o 6 meses medidos a partir de la administración de la primera dosis de la fase de carga para la administración de la primera dosis de la fase de mantenimiento.

60

En ciertas realizaciones, la dosis administrada durante la fase de carga es más baja que la dosis administrada durante la fase de mantenimiento. En ciertas realizaciones, la dosis administrada durante la fase de carga es más baja que la dosis administrada durante la fase de mantenimiento para evitar efectos secundarios no deseados. En ciertas realizaciones, el efecto secundario no deseado es el aumento de marcadores hepáticos. En ciertas realizaciones, el efecto secundario no deseado es el aumento del ALT. En ciertas realizaciones, el efecto secundario no deseado es el aumento del AST. En ciertas realizaciones, el efecto secundario no deseado es trombocitopenia o neutropenia.

En ciertas realizaciones, la dosis administrada durante la fase de carga es mayor de la dosis administrada durante la fase de mantenimiento. En ciertas realizaciones, la dosis administrada durante la fase de carga es mayor de la dosis administrada durante la fase de mantenimiento para alcanzar rápidamente la reducción del estado estable de expresión de ARNm de STAT3, expresión de proteína de STAT3, y/o actividad de STAT3. En ciertas realizaciones, la dosis administrada durante la fase de carga es mayor de la dosis administrada durante la fase de mantenimiento para evitar efectos secundarios no deseados en la fase de mantenimiento. En ciertas realizaciones, el efecto secundario no deseado es el aumento de marcadores hepáticos. En ciertas realizaciones, el efecto secundario no deseado es el aumento del ALT. En ciertas realizaciones, el efecto secundario no deseado es el aumento del AST. En ciertas realizaciones, el efecto secundario no deseado es trombocitopenia o neutropenia.

En ciertas realizaciones en las que la fase de carga incluye más de una dosis, la dosis administrada durante la fase de carga tienen todas la misma cantidad entre sí. En ciertas realizaciones, la dosis administrada durante la fase de carga no tienen todas la misma cantidad. En ciertas realizaciones, la dosis dada durante la fase de carga aumenta en el tiempo. En ciertas realizaciones, la dosis dada durante la fase de carga disminuye en el tiempo.

En ciertas realizaciones, una dosis de carga se administra mediante administración parenteral. En ciertas realizaciones, la administración parenteral es administración subcutánea. En ciertas realizaciones, la administración parenteral es infusión intravenosa.

Como se divulga en este documento, las dosis administradas durante la fase de carga son aproximadamente 0.2 mg, aproximadamente 0.3 mg, aproximadamente 0.4 mg, aproximadamente 0.5 mg, aproximadamente 0.6 mg, aproximadamente 0.7 mg, aproximadamente 0.8 mg, aproximadamente 0.9 mg, aproximadamente 1.0 mg, aproximadamente 1.1 mg, aproximadamente 1.2 mg, aproximadamente 1.3 mg, aproximadamente 1.4 mg, aproximadamente 1.5 mg, aproximadamente 1.6 mg, aproximadamente 1.7 mg, aproximadamente 1.8 mg, aproximadamente 1.9 mg, aproximadamente 2.0 mg, aproximadamente 2.1 mg, aproximadamente 2.2 mg, aproximadamente 2.3 mg, aproximadamente 2.4 mg, aproximadamente 2.5 mg, aproximadamente 2.6 mg, aproximadamente 2.7 mg, aproximadamente 2.8 mg, aproximadamente 2.9 mg, aproximadamente 3.0 mg, aproximadamente 3.1 mg, aproximadamente 3.2 mg, aproximadamente 3.3 mg, aproximadamente 3.4 mg, o aproximadamente 3.5 mg del compuesto antisentido por kilogramo del peso corporal del sujeto. En ciertos casos, la dosis es 2.0 miligramos del compuesto antisentido por kilogramo del peso corporal del sujeto por semana (2.0 mg/kg/semana). En ciertos casos, el peso corporal del sujeto se calcula como el peso corporal ideal utilizando la fórmula Devine (Pai, M.P. and Paloucek, F.P. Ann. Pharmacol. 2000. 34: 1066-1069): para hombres (en kg) = $50 + 2.3$ kg/pulgada sobre 5 pies; para mujeres (en kg) = $45.5 + 2.3$ kg/pulgada sobre 5 pies.

En ciertos casos, las dosis administradas durante la fase de carga son aproximadamente 100 mg, aproximadamente 125 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 175 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 225 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 275 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 325 mg, aproximadamente 350 mg, aproximadamente 375 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 425 mg, aproximadamente 450 mg, aproximadamente 475 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 525 mg, aproximadamente 550 mg, aproximadamente 575 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 625 mg, aproximadamente 650 mg, aproximadamente 675 mg, aproximadamente 700 mg, aproximadamente 725 mg, o aproximadamente 750 mg. Se entenderá que la dosis de oligonucleótido antisentido anteriormente mencionada se puede representar fácilmente como miligramos del compuesto antisentido por kilogramo del peso corporal del sujeto por semana (mg/kg/semana) al simplemente dividir la cantidad por el peso corporal del sujeto por semana. Por ejemplo, dividir las cantidades mencionadas anteriormente por un peso corporal adulto promedio de 70 kg, en ciertas divulgaciones la dosis se pueden representar como cualquiera de aproximadamente 15 mg/70 kg (0.2 mg/kg/semana), aproximadamente 20 mg/70 kg (0.3 mg/kg/semana), aproximadamente 30 mg/70 kg (0.4 mg/kg/semana), aproximadamente 40 mg/70 kg (0.6 mg/kg/semana), aproximadamente 50 mg/70 kg (0.7 mg/kg/semana), aproximadamente 75 mg/70 kg (1.1 mg/kg/semana), aproximadamente 100 mg/70 kg (1.4 mg/kg/semana), aproximadamente 125 mg/70 kg (1.8 mg/kg/semana), aproximadamente 150 mg/70 kg (2.1 mg/kg/semana), aproximadamente 175 mg/70 kg (2.5 mg/kg/semana), aproximadamente 200 mg/70 kg (2.9 mg/kg/semana), aproximadamente 225 mg/70 kg (3.2 mg/kg/semana), aproximadamente 250 mg/70 kg (3.6 mg/kg/semana), aproximadamente 275 mg/70 kg (3.9 mg/kg/semana), aproximadamente 300 mg/70 kg (4.3 mg/kg/semana), aproximadamente 325 mg/70 kg (4.6 mg/kg/semana), aproximadamente 350 mg/70 kg (5.0 mg/kg/semana), aproximadamente 375 mg/70 kg (5.4 mg/kg/semana), aproximadamente 400 mg/70 kg (5.7 mg/kg/semana), aproximadamente 425 mg/70 kg (6.1 mg/kg/semana), aproximadamente 450 mg/70 kg (6.4 mg/kg/semana), aproximadamente 475 mg/70 kg (6.8 mg/kg/semana), aproximadamente 500 mg/70 kg (7.1 mg/kg/semana), aproximadamente 525 mg/70 kg (7.5 mg/kg/semana), aproximadamente 550 mg/70 kg (7.9 mg/kg/semana), aproximadamente 575 mg/70 kg (8.2 mg/kg/semana), aproximadamente 600 mg/70 kg (8.6 mg/kg/semana), aproximadamente 625 mg/70 kg (8.9 mg/kg/semana), aproximadamente 650 mg/70 kg (9.3 mg/kg/semana), aproximadamente 675 mg/70 kg (9.6 mg/kg/semana), aproximadamente 700 mg/70 kg (10.0 mg/kg/semana), aproximadamente 725 mg/70 kg (10.4 mg/kg/semana), o aproximadamente 750 mg/70 kg (10.7 mg/kg/semana). En ciertos casos, se calcula el peso corporal como el peso corporal ideal utilizando la fórmula Devine (Pai, M.P. and

Paloucek, F.P. Ann. Pharmacol. 2000. 34: 1066-1069): para hombres (en kg) = $50 + 2.3 \text{ kg/pulgada sobre } 5 \text{ pies}$; para mujeres (en kg) = $45.5 + 2.3 \text{ kg/pulgada sobre } 5 \text{ pies}$.

5 En ciertas realizaciones, dosis, se puede seleccionar frecuencia de dosis, y duración de la fase de carga para alcanzar un efecto deseado. En ciertas realizaciones, aquellas variables se ajustan para resultar en una concentración deseada de agente farmacéutico en un sujeto. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, la dosis y frecuencia de dosis se ajustan para proporcionar concentración en plasma de un agente farmacéutico en una cantidad suficiente para alcanzar un efecto deseado. En ciertas realizaciones, la concentración en plasma se mantiene por encima de la concentración efectiva mínima (MEC). En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas descritas en este documento se administran con un régimen de dosificación diseñado para mantener una concentración por encima de la MEC durante 10-90% del tiempo, entre 30-90% del tiempo, o entre 50-90% del tiempo. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica comprende ISIS 481464.

En ciertas realizaciones, se puede seleccionar la dosis, frecuencia de dosis, y duración de la fase de carga para alcanzar una concentración en plasma deseada de una composición farmacéutica.

15 En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica comprende ISIS 481464. En ciertas realizaciones, la concentración en plasma deseada es desde 5-100 ng/mL. En ciertas realizaciones, la concentración en plasma deseada es desde 5-50 ng/mL. En ciertas realizaciones, la concentración en plasma deseada es desde 10-40 ng/mL. En ciertas realizaciones, la concentración en plasma deseada es desde 15-35 ng/mL. En ciertas realizaciones, la concentración en plasma deseada es desde 20-30 ng/mL.

20 En ciertas realizaciones, se puede seleccionar la dosis, frecuencia de dosis, y duración de la fase de carga para lograr un efecto deseado dentro de 1 a 26 semanas. En ciertas realizaciones, la dosis es la misma y se varía la frecuencia de dosis para lograr el efecto deseado dentro de 1 a 26 semanas. En ciertas realizaciones, la dosis aumenta en el tiempo y la frecuencia de dosis permanece constante. En ciertas realizaciones, una o más dosis de la fase de carga son mayores de una o más dosis de la fase de mantenimiento. En ciertas realizaciones, cada una de las dosis de carga es mayor de cada una de la dosis de mantenimiento. En ciertas realizaciones, es deseable lograr un efecto deseado tan rápidamente como sea posible. En ciertas realizaciones, puede ser deseable una fase de carga con una alta dosis y/o alta frecuencia de dosis.

25 En ciertas realizaciones, se puede seleccionar la dosis, frecuencia de dosis, y duración de la fase de carga para lograr un perfil de seguridad aceptable. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, dichas variables se pueden seleccionar para mitigar la toxicidad de la composición farmacéutica. En ciertas realizaciones, dichas variables se seleccionan para mitigar la toxicidad hepática. En ciertas realizaciones, dichas variables se seleccionan para mitigar la toxicidad renal. En ciertas realizaciones, dichas variables se seleccionan para mitigar trombocitopenia o neutropenia.

30 En ciertas realizaciones, la dosis aumenta en el tiempo. En ciertas realizaciones, una o más dosis de la fase de carga son menores de una o más dosis de la fase de mantenimiento. En ciertas realizaciones, un perfil de seguridad no es aceptable cuando ALT es 5-10 veces el límite superior del normal. En ciertas realizaciones, un perfil de seguridad no es aceptable cuando ALT es 5-10 veces el límite superior del normal, y se eleva la bilirrubina dos o more veces el límite superior del normal. En ciertas realizaciones, un perfil de seguridad aceptable comprende elevaciones de ALT que están por encima de tres veces el límite superior del normal, pero no exceden cinco veces el límite superior del normal. En ciertas realizaciones, un perfil de seguridad aceptable comprende elevaciones de ALT que están por encima de tres veces el límite superior del normal, pero no exceden cinco veces el límite superior del normal, y las elevaciones de bilirrubina que no exceden dos veces el límite superior del normal. En ciertas realizaciones, cuando la administración de una composición farmacéutica de la invención resulta en elevaciones de ALT que están por encima de tres veces el límite superior del normal, la dosis y/o frecuencia de dosis se ajusta para mitigar la elevación de ALT.

En ciertas realizaciones, la fase de mantenimiento incluye 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, o más de 20 dosis.

45 En ciertas realizaciones, la fase de mantenimiento dura de una semana al tiempo de vida del sujeto. En ciertas realizaciones, la fase de mantenimiento dura 7 días medidos a partir de la administración de la última dosis de la fase de carga para la administración de la última dosis de la fase de mantenimiento. En ciertas realizaciones, la fase de mantenimiento dura 1 semana, 2 semanas, 3, semanas, 4, semanas, 5 semanas, 6 semanas, 7 semanas, 8 semanas, 9 semanas, 10 semanas, 11 semanas, 12 semanas, 13 semanas, 14 semanas, 15 semanas, 16 semanas, 17 semanas, 18 semanas, 19 semanas, 20 semanas, 21 semanas, 22 semanas, 23 semanas, 24 semanas, 25 semanas, 26 semanas, 27 semanas, 28 semanas, 29 semanas, 30 semanas, 31 semanas, 32 semanas, 33 semanas, 34 semanas, 35 semanas, 36 semanas, 37 semanas, 38 semanas, 39 semanas, 40 semanas, 41 semanas, 42 semanas, 43 semanas, 44 semanas, 45 semanas, 46 semanas, 47 semanas, 48 semanas, 49 semanas, 50 semanas, 51 semanas, o 52 semanas medidas a partir de la administración de la última dosis de la fase de carga para la administración de la última dosis de la fase de mantenimiento. En ciertas realizaciones, la fase de mantenimiento dura 1 mes, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 7 meses, 8 meses, 9 meses, 10 meses, 11 meses, o 12 meses medidos a partir de la administración de la última dosis de la fase de carga para la administración de la última dosis de la fase de mantenimiento. En ciertas realizaciones, la fase de mantenimiento dura 1 año, 2 años, 3 años, 4 años, 5 años, 6 años, 7 años, 8 años, 9 años, 10 años, 11 años, 12 años, 13 años, 14 años, 15 años, 16 años, 17 años, 18 años, 19 años, 20 años, 21 años, 22 años, 23 años, 24 años, 25 años, 26 años, 27 años, 28 años, 29 años, 30 años, 31 años, 32 años, 33 años, 34 años, 35 años, 36 años, 37 años, 38 años, 39 años, 40 años, 41 años, 42 años, 43 años, 44 años, 45 años, 46 años, 47 años, 48 años, 49 años, o 50 años medidos a partir de la administración de la última dosis de la fase de carga para la administración de la última dosis de la fase de mantenimiento. En ciertas realizaciones, la fase de mantenimiento dura mientras que la dosis sigue siendo necesaria, efectiva y tolerada.

ES 2 718 082 T3

En ciertas realizaciones en las que la fase de mantenimiento incluye más de una dosis, las dosis administradas durante la fase de mantenimiento son todas iguales entre sí. En ciertas realizaciones, las dosis administradas durante la fase de mantenimiento no son todas iguales. En ciertas realizaciones, la dosis aumenta en el tiempo. En ciertas realizaciones, la dosis disminuye en el tiempo.

- 5 En ciertas realizaciones, una dosis de mantenimiento se administra mediante administración parenteral. En ciertas realizaciones, la administración parenteral es administración subcutánea. En ciertas realizaciones, la administración parenteral es infusión intravenosa.

10 Como se divulga en este documento, las dosis durante la fase de mantenimiento son aproximadamente 0.2 mg, aproximadamente 0.3 mg, aproximadamente 0.4 mg, aproximadamente 0.5 mg, aproximadamente 0.6 mg, aproximadamente 0.7 mg, aproximadamente 0.8 mg, aproximadamente 0.9 mg, aproximadamente 1.0 mg, aproximadamente 1.1 mg, aproximadamente 1.2 mg, aproximadamente 1.3 mg, aproximadamente 1.4 mg, aproximadamente 1.5 mg, aproximadamente 1.6 mg, aproximadamente 1.7 mg, aproximadamente 1.8 mg, aproximadamente 1.9 mg, aproximadamente 2.0 mg, aproximadamente 2.1 mg, aproximadamente 2.2 mg, aproximadamente 2.3 mg, aproximadamente 2.4 mg, aproximadamente 2.5 mg, aproximadamente 2.6 mg, aproximadamente 2.7 mg, aproximadamente 2.8 mg, aproximadamente 2.9 mg, aproximadamente 3.0 mg, aproximadamente 3.1 mg, aproximadamente 3.2 mg, aproximadamente 3.3 mg, aproximadamente 3.4 mg, o aproximadamente 3.5 mg del compuesto antisentido por kilogramo del peso corporal del sujeto. En ciertos casos, la dosis es 2.0 miligramos del compuesto antisentido por kilogramo del peso corporal del sujeto por semana (2.0 mg/kg/semana). En ciertos casos, el peso corporal del sujeto se calcula como el peso corporal ideal utilizando la fórmula Devine (Pai, M.P. and Paloucek, F.P. Ann. Pharmacol. 2000. 34: 1066-1069): para hombres (en kg) = $50 + 2.3$ kg/pulgada sobre 5 pies; para mujeres (en kg) = $45.5 + 2.3$ kg/pulgada sobre 5 pies.

25 En ciertos casos, las dosis durante la fase de mantenimiento son aproximadamente 100 mg, aproximadamente 110 mg, aproximadamente 120 mg, aproximadamente 130 mg, aproximadamente 140 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 160 mg, aproximadamente 170 mg, aproximadamente 180 mg, aproximadamente 190 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 210 mg, aproximadamente 220 mg, aproximadamente 230 mg, aproximadamente 240 mg, o aproximadamente 250 mg. Se entenderá que la dosis mencionada anteriormente de oligonucleótido antisentido se puede representar fácilmente como miligramos del compuesto antisentido por kilogramo del peso corporal del sujeto por semana (mg/kg/semana) al simplemente dividir la cantidad por el peso corporal del sujeto por semana. Por ejemplo, dividir las cantidades mencionadas anteriormente por un peso corporal adulto promedio de 70 kg, en ciertas divulgaciones la dosis se pueden representar como cualquiera de aproximadamente 15 mg/70 kg (0.2 mg/kg/semana), aproximadamente 20 mg/70 kg (0.3 mg/kg/semana), aproximadamente 30 mg/70 kg (0.4 mg/kg/semana), aproximadamente 40 mg/70 kg (0.6 mg/kg/semana), aproximadamente 50 mg/70 kg (0.7 mg/kg/semana), aproximadamente 75 mg/70 kg (1.1 mg/kg/semana), aproximadamente 100 mg/70 kg (1.4 mg/kg/semana), aproximadamente 125 mg/70 kg (1.8 mg/kg/semana), aproximadamente 150 mg/70 kg (2.1 mg/kg/semana), aproximadamente 175 mg/70 kg (2.5 mg/kg/semana), aproximadamente 200 mg/70 kg (2.9 mg/kg/semana), aproximadamente 225 mg/70 kg (3.2 mg/kg/semana), o aproximadamente 250 mg/70 kg (3.6 mg/kg/semana). En ciertos casos, se calcula el peso corporal como el peso corporal ideal utilizando la fórmula Devine (Pai, M.P. and Paloucek, F.P. Ann. Pharmacol. 2000. 34: 1066-1069): para hombres (en kg) = $50 + 2.3$ kg/pulgada sobre 5 pies; para mujeres (en kg) = $45.5 + 2.3$ kg/pulgada sobre 5 pies.

40 En ciertas realizaciones, dosis, frecuencia de dosis, y duración de la fase de mantenimiento se puede seleccionar para lograr un efecto deseado. En ciertas realizaciones, aquellas variables se ajustan para resultar en una concentración deseada de agente farmacéutico en un sujeto. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, la dosis y frecuencia de dosis se ajustan para proporcionar concentración en plasma de un agente farmacéutico descrito en este documento en una cantidad suficiente para alcanzar un efecto deseado. En ciertas realizaciones, la concentración en plasma se mantiene por encima de la concentración efectiva mínima (MEC). En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas descritas en este documento se administran con un régimen de dosificación diseñado para mantener una concentración por encima de la MEC durante 10-90% del tiempo, entre 30-90% del tiempo, o entre 50-90% del tiempo.

En ciertas realizaciones, dosis, frecuencia de dosis, y duración de la fase de mantenimiento se puede seleccionar para lograr una concentración en plasma deseada de una composición farmacéutica.

50 En ciertas realizaciones, la concentración en plasma deseada es desde 5-100 ng/mL. En ciertas realizaciones, la concentración en plasma deseada es desde 5-50 ng/mL. En ciertas realizaciones, la concentración en plasma deseada es desde 10-40 ng/mL. En ciertas realizaciones, la concentración en plasma deseada es desde 15-35 ng/mL. En ciertas realizaciones, la concentración en plasma deseada es desde 20-30 ng/mL.

55 En ciertas realizaciones, dosis, frecuencia de dosis, y duración de la fase de mantenimiento se puede seleccionar para lograr un perfil de seguridad deseado. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, dichas variables se pueden seleccionar para mitigar la toxicidad de la composición farmacéutica. En ciertas realizaciones, dichas variables se seleccionan para mitigar la toxicidad hepática. En ciertas realizaciones, dichas variables se seleccionan para mitigar la toxicidad renal. En ciertas realizaciones, dichas variables se seleccionan para mitigar trombocitopenia o neutropenia.

60 En ciertas realizaciones, se puede ajustar la dosis, frecuencia de dosis, y duración de la fase de mantenimiento de vez en cuando para lograr un efecto deseado. En ciertas realizaciones, los sujetos se monitorizan para efector (efecto terapéutico y/o tóxico) y se puede ajustar la dosis, frecuencia de dosis, y/o duración de la fase de mantenimiento con base en los resultados de dicha monitorización.

ES 2 718 082 T3

En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas se administran de acuerdo con un régimen de dosificación que comprende una primera fase y una segunda fase, en la que la composición farmacéutica comprende ISIS 481464.

En ciertas realizaciones, la primera fase incluye 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, o más de 20 dosis.

- 5 En ciertas realizaciones una primera fase dura 1 semana, 2 semanas, 3, semanas, 4, semanas, 5 semanas, 6 semanas, 7 semanas, 8 semanas, 9 semanas, 10 semanas, 11 semanas, 12 semanas, 13 semanas, 14 semanas, 15 semanas, 16 semanas, 17 semanas, 18 semanas, 19 semanas, 20 semanas, 21 semanas, 22 semanas, 23 semanas, 24 semanas, 25 semanas, o 26 semanas medidas a partir de la administración de la primera dosis de la primera fase para la administración de la primera dosis de la segunda fase. En ciertas realizaciones, la primera fase dura 1 mes, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses, o 6 meses medidos a partir de la administración de la primera dosis de la primera fase para la administración de la primera dosis de la segunda fase.

- 15 En ciertas realizaciones, la dosis administrada durante la primera fase es más baja que la dosis administrada durante la segunda fase. En ciertas realizaciones, la dosis administrada durante la primera fase es más baja que la dosis administrada durante la segunda fase para evitar efectos secundarios no deseados. En ciertas realizaciones, el efecto secundario no deseado es el aumento de marcadores hepáticos. En ciertas realizaciones, el efecto secundario no deseado es el aumento del ALT. En ciertas realizaciones, el efecto secundario no deseado es el aumento del AST. En ciertas realizaciones, el efecto secundario no deseado es trombocitopenia o neutropenia.

- 20 En ciertas realizaciones, la dosis administrada durante la primera fase es mayor de la dosis administrada durante la segunda fase. En ciertas realizaciones, la dosis administrada durante la primera fase es mayor de la dosis administrada durante la segunda fase para alcanzar rápidamente reducción del estado estable de expresión de ARNm de STAT3, expresión de proteína de STAT3, y/o actividad de STAT3. En ciertas realizaciones, la dosis administrada durante la primera fase es mayor de la dosis administrada durante la segunda fase para evitar efectos secundarios no deseados en la segunda fase. En ciertas realizaciones, el efecto secundario no deseado es el aumento de marcadores hepáticos. En ciertas realizaciones, el efecto secundario no deseado es el aumento del ALT. En ciertas realizaciones, el efecto secundario no deseado es el aumento del AST. En ciertas realizaciones, el efecto secundario no deseado es trombocitopenia o neutropenia.

- 30 En ciertas realizaciones en las que la primera fase incluye más de una dosis, las dosis administradas durante la primera fase tienen todas la misma cantidad entre sí. En ciertas realizaciones, las dosis administradas durante la primera fase no tienen todas la misma cantidad. En ciertas realizaciones, la dosis dada durante la primera fase aumenta en el tiempo. En ciertas realizaciones, la dosis dada durante la primera fase disminuye en el tiempo.

En ciertas realizaciones, se administra una primera dosis mediante administración parenteral. En ciertas realizaciones, la administración parenteral es administración subcutánea. En ciertas realizaciones, la administración parenteral es infusión intravenosa.

- 35 Los rangos de dosificaciones capaz de ser administrado durante la "primera fase" y/o "segunda fase" son los mismos que se pueden utilizar para la "fase de carga" y "fase de mantenimiento" mencionados anteriormente. En ciertas realizaciones, se puede seleccionar la dosis, frecuencia de dosis, y duración de la primera fase y/o segunda fase para lograr un efecto deseado. En ciertas realizaciones, aquellas variables se ajustan para resultar en una concentración deseada de agente farmacéutico en un sujeto. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, la dosis y frecuencia de dosis se ajustan para proporcionar concentración en plasma de un agente farmacéutico en una cantidad suficiente para alcanzar un efecto deseado. En ciertas realizaciones, la concentración en plasma se mantiene por encima de la concentración efectiva mínima (MEC). En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas descritas en este documento se administran con un régimen de dosificación diseñado para mantener una concentración por encima de la MEC durante 10-90% del tiempo, entre 30-90% del tiempo, o entre 50-90% del tiempo.

- 45 En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica comprende ISIS 481464. En ciertas realizaciones, dosis, frecuencia de dosis, y duración de la primera fase y/o segunda fase se puede seleccionar para lograr una concentración en plasma deseada de una composición farmacéutica.

- 50 En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica comprende ISIS 481464. En ciertas realizaciones, la concentración en plasma deseada es desde 5-100 ng/mL. En ciertas realizaciones, la concentración en plasma deseada es desde 5-50 ng/mL. En ciertas realizaciones, la concentración en plasma deseada es desde 10-40 ng/mL. En ciertas realizaciones, la concentración en plasma deseada es desde 15-35 ng/mL. En ciertas realizaciones, la concentración en plasma deseada es desde 20-30 ng/mL.

- 55 En ciertas realizaciones, dosis, frecuencia de dosis, y duración de la primera fase y/o segunda fase se puede seleccionar para lograr un efecto deseado dentro de 1 a 26 semanas. En ciertas realizaciones, la dosis es la misma y se varía la frecuencia de dosis para lograr el efecto deseado dentro de 1 a 26 semanas. En ciertas realizaciones, la dosis aumenta en el tiempo y la frecuencia de dosis permanece constante. En ciertas realizaciones, una o más dosis de la primera fase son mayores de una o más dosis de la segunda fase. En ciertas realizaciones, cada una de la primera dosis es mayor de cada una de la segunda dosis. En ciertas realizaciones, es deseable lograr un efecto deseado tan rápidamente como sea posible. En ciertas realizaciones, puede ser deseable una primera fase con una alta dosis y/o alta frecuencia de dosis.

- 60 En ciertas realizaciones, dosis, frecuencia de dosis, y duración de la primera fase y/o segunda fase se puede seleccionar para lograr un perfil de seguridad aceptable. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, dichas variables se pueden seleccionar para mitigar la toxicidad de la composición farmacéutica. En ciertas realizaciones, dichas variables

se seleccionan para mitigar la toxicidad hepática. En ciertas realizaciones, dichas variables se seleccionan para mitigar la toxicidad renal. En ciertas realizaciones, dichas variables se seleccionan para mitigar trombocitopenia o neutropenia.

5 En ciertas realizaciones, la dosis aumenta en el tiempo. En ciertas realizaciones, una o más dosis de la primera fase son menores de una o más dosis de la segunda fase. En ciertas realizaciones, un perfil de seguridad no es aceptable cuando ALT es 5-10 veces el límite superior del normal. En ciertas realizaciones, un perfil de seguridad no es aceptable cuando ALT es 5-10 veces el límite superior del normal, y se eleva la bilirrubina dos o más veces el límite superior del normal. En ciertas realizaciones, un perfil de seguridad aceptable comprende elevaciones de ALT que están por encima de tres veces el límite superior del normal, pero no exceden cinco veces el límite superior del normal. En ciertas realizaciones, un perfil de seguridad aceptable comprende elevaciones de ALT que están por encima de tres veces el límite superior del normal, pero no exceden cinco veces el límite superior del normal, y elevaciones de bilirrubina que no exceden dos veces el límite superior del normal. En ciertas realizaciones, cuando la administración de una composición farmacéutica de la invención resulta en elevaciones de ALT que están por encima de tres veces el límite superior del normal, la dosis y/o frecuencia de dosis se ajusta para mitigar la elevación de ALT. En ciertas realizaciones, la segunda fase incluye 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, o más de 20 dosis. En ciertas realizaciones, la segunda fase dura de un día al tiempo de vida del sujeto.

20 En ciertas realizaciones, la segunda fase dura 1 semana, 2 semanas, 3, semanas, 4, semanas, 5 semanas, 6 semanas, 7 semanas, 8 semanas, 9 semanas, 10 semanas, 11 semanas, 12 semanas, 13 semanas, 14 semanas, 15 semanas, 16 semanas, 17 semanas, 18 semanas, 19 semanas, 20 semanas, 21 semanas, 22 semanas, 23 semanas, 24 semanas, 25 semanas, 26 semanas, 27 semanas, 28 semanas, 29 semanas, 30 semanas, 31 semanas, 32 semanas, 33 semanas, 34 semanas, 35 semanas, 36 semanas, 37 semanas, 38 semanas, 39 semanas, 40 semanas, 41 semanas, 42 semanas, 43 semanas, 44 semanas, 45 semanas, 46 semanas, 47 semanas, 48 semanas, 49 semanas, 50 semanas, 51 semanas, o 52 semanas medidas a partir de la administración de la última dosis de la primera fase para la administración de la última dosis de la segunda fase. En ciertas realizaciones, la segunda fase dura 1 mes, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 7 meses, 8 meses, 9 meses, 10 meses, 11 meses, o 12 meses medidos a partir de la administración de la última dosis de la primera fase para la administración de la última dosis de la segunda fase. En ciertas realizaciones, la segunda fase dura 1 año, 2 años, 3 años, 4 años, 5 años, 6 años, 7 años, 8 años, 9 años, 10 años, 11 años, 12 años, 13 años, 14 años, 15 años, 16 años, 17 años, 18 años, 19 años, 20 años, 21 años, 22 años, 23 años, 24 años, 25 años, 26 años, 27 años, 28 años, 29 años, 30 años, 31 años, 32 años, 33 años, 34 años, 35 años, 36 años, 37 años, 38 años, 39 años, 40 años, 41 años, 42 años, 43 años, 44 años, 45 años, 46 años, 47 años, 48 años, 49 años, o 50 años medidos a partir de la administración de la última dosis de la primera fase para la administración de la última dosis de la segunda fase. En ciertas realizaciones, la segunda fase dura mientras que la dosis sigue siendo necesaria, efectiva y tolerada.

35 En ciertas realizaciones en las que la segunda fase incluye más de una dosis, las dosis administradas durante la segunda fase son todas las mismas entre sí. En ciertas realizaciones, la dosis administrada durante la segunda fase no son todas iguales. En ciertas realizaciones, la dosis aumenta en el tiempo. En ciertas realizaciones, la dosis disminuye en el tiempo.

En ciertas realizaciones, una segunda dosis se administra mediante administración parenteral. En ciertas realizaciones, la administración parenteral es administración subcutánea. En ciertas realizaciones, la administración parenteral es infusión intravenosa.

40 Compuestos antisentido

Los compuestos oligoméricos incluyen, pero no se limitan a, oligonucleótidos, oligonucleósidos, análogos de oligonucleótidos, miméticos de oligonucleótido, los compuestos antisentido, oligonucleótidos antisentidos, y ARNs. Un compuesto oligomérico puede ser "antisentido" para un ácido nucleico objetivo, lo que significa que es capaz de que se somete a hibridación para un ácido nucleico objetivo a través del enlace de hidrógeno.

45 En ciertos casos, un compuesto antisentido tiene una secuencia de nucleobases que, cuando se escriben en la dirección 5' a 3', comprende el complemento inverso del segmento objetivo de un ácido nucleico objetivo al cual se objetiva. En ciertos dichos casos, un oligonucleótido antisentido tiene una secuencia de nucleobases que, cuando se escriben en la dirección 5' a 3', comprende el complemento inverso del segmento objetivo de un ácido nucleico objetivo al que se objetiva.

50 Como se divulga en este documento, un compuesto antisentido objetivado a un ácido nucleico de STAT3 es 12 a 30 subunidades en longitud. Como se divulga en este documento, un compuesto antisentido objetivado para un ácido nucleico de STAT3 es 14 a 30 subunidades en longitud. Como se divulga en este documento, un compuesto antisentido objetivado a un ácido nucleico de STAT3 es 12 a 22 subunidades en longitud. En otras palabras, dichos compuestos antisentido son desde 12 hasta 30 subunidades unidas, 14 a 30 subunidades unidas, o 12 a 22 subunidades unidas, respectivamente. Como se divulga en este documento, el compuesto antisentido es 8 a 80, 12 a 50, 13 a 30, 13 a 50, 14 a 30, 14 a 50, 15 a 30, 15 a 50, 16 a 30, 16 a 50, 17 a 30, 17 a 50, 18 a 22, 18 a 24, 18 a 30, 18 a 50, 19 a 22, 19 a 30, 19 a 50, o 20 a 30 subunidades unidas. Como se divulga en este documento, los compuestos antisentido tienen 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, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, o 80 subunidades unidas en longitud, o un rango definido por cualesquiera de los dos de los valores anteriores. En algunos casos, el compuesto antisentido es un oligonucleótido antisentido, y las subunidades unidas son nucleótidos.

En ciertos casos, oligonucleótidos antisentidos objetivados para un ácido nucleico de STAT3 se puede acortar o truncar. Por ejemplo, una única subunidad se puede eliminar del extremo 5' (truncación 5'), o alternativamente desde el extremo 3' (truncación 3'). Un compuesto antisentido acortado o truncado objetivado para un ácido nucleico de STAT3 puede tener dos subunidades eliminadas del extremo 5', o alternativamente puede tener dos subunidades delimitadas desde el extremo 3', del compuesto antisentido. Alternativamente, los nucleósidos eliminados se pueden dispersar se puede dispersar por todo el compuesto antisentido, por ejemplo, en un compuesto antisentido que tiene un nucleósido eliminado del extremo 5' y un nucleósido eliminado del extremo 3'.

Cuando una única subunidad adicional está presente en un compuesto antisentido alargado, la subunidad adicional se puede ubicar en el extremo 5' o 3' del compuesto antisentido. Cuando dos o más subunidades adicionales están presentes, las subunidades agregadas pueden estar adyacentes entre sí, por ejemplo, en un compuesto antisentido que tiene dos subunidades agregadas al extremo 5' (adición 5'), o alternativamente al extremo 3' (adición 3'), del compuesto antisentido. Alternativamente, las subunidades agregadas se pueden dispersar por todo el compuesto antisentido, por ejemplo, en un compuesto antisentido que tiene una subunidad agregada al extremo 5' y una subunidad agregada al extremo 3'.

Es posible aumentar o reducir la longitud de un compuesto antisentido, tal como un oligonucleótido antisentido, y/o introducir las bases con emparejamiento erróneo sin eliminar la actividad. Por ejemplo, en Woolf et al. (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:7305-7309, 1992), una serie de oligonucleótidos antisentidos 13-25 nucleobases en longitud se probaron para su capacidad para inducir la división de un ARN objetivo en un modelo de inyección de ovocitos. Los oligonucleótidos antisentidos de 25 nucleobases en longitud con 8 o 11 bases con emparejamiento erróneo cerca de los extremos de los oligonucleótidos antisentidos son capaces de dirigir la división específica del ARNm objetivo, aunque en menor medida que los oligonucleótidos antisentidos que no contienen emparejamientos erróneos. De la misma manera, se logró división específica de objetivo utilizando oligonucleótidos antisentidos de 13 nucleobases, que incluyen aquellos con 1 o 3 emparejamientos erróneos.

Gautschi et al. (J. Natl. Cancer Inst. 93:463-471, March 2001) demostraron la capacidad de un oligonucleótido que tiene 100% de complementariedad al ARNm de bcl-2 y que tiene 3 emparejamientos erróneos al ARNm de bcl-xL para reducir la expresión de ambos bcl-2 y bcl-xL *in vitro* y *in vivo*. Adicionalmente, este oligonucleótido demuestra actividad anti-tumor potente *in vivo*.

Maher and Dolnick (Nuc. Acid. Res. 16:3341-3358,1988) probaron una serie de oligonucleótidos antisentidos de 14 nucleobases en tándem, y los oligonucleótidos antisentidos de 28 y 42 nucleobases compuestos de la secuencia de dos o tres de los oligonucleótidos antisentidos en tándem, respectivamente, por su capacidad para detener la traducción de DHFR humano en un ensayo de reticulocitos de conejo. Cada uno de los tres oligonucleótidos antisentidos de 14 nucleobases solo es capaz de inhibir la traducción, aunque a un nivel más modesto que los oligonucleótidos antisentidos de 28 o 42 nucleobases.

Motivos del compuesto antisentido

En ciertos casos, los compuestos antisentido objetivados a un ácido nucleico de STAT3 tienen subunidades químicamente modificadas en patrones, o motivos, para conferir a las propiedades de compuestos antisentido tal como la actividad inhibitora mejorada, aumento de la afinidad de unión para un ácido nucleico objetivo, o resistencia a la degradación por las nucleasas *in vivo*.

Los compuestos antisentido quiméricos normalmente contienen por lo menos una región modificada con el fin de conferir mayor resistencia a la degradación de las nucleasas, mayor absorción celular, mayor afinidad de unión por el ácido nucleico objetivo y/o mayor actividad inhibitora. Una segunda región de un compuesto antisentido quimérico puede servir opcionalmente como un sustrato para la endonucleasa celular RNasa H, que divide la cadena de ARN de un dúplex de ARN:ADN.

Los compuestos antisentido que tienen un motivo gápmero se consideran compuestos antisentido quiméricos. En un gápmero una región interna que tiene una pluralidad de nucleótidos que soporta la división de la RNasaH se coloca entre regiones externas que tienen una pluralidad de nucleótidos que son químicamente distintos de los nucleósidos de la región interna. En el caso de un oligonucleótido antisentido que tiene un motivo de gápmero, el segmento hueco generalmente sirve como el sustrato para división de la endonucleasa, mientras que los segmentos del flanco comprenden nucleósidos modificados. Como se divulga en este documento, las regiones de un gápmero se diferencian por los tipos de fracciones de azúcar que comprenden cada región distinta. Los tipos de fracciones de azúcar que se utilizan para diferenciar las regiones de un gápmero pueden en algunas realizaciones incluir β-D-ribonucleósidos, β-D-desoxirribonucleósidos, nucleósidos modificados en 2' (dichos nucleósidos modificados en 2' pueden incluir 2'-MOE) y 2'-O-CH₃, entre otros), y nucleósidos modificados con azúcares bicíclicos (dichos nucleósidos modificados con azúcares bicíclicos pueden incluir aquellos que tienen un etilo restringido). Como se divulga en este documento, los flancos pueden incluir varias fracciones de azúcar modificadas, que incluyen, por ejemplo, 2'-MOE y etilo restringido. En ciertas divulgaciones, los flancos pueden incluir diversas fracciones de azúcar modificados y no modificadas. En ciertas divulgaciones, los flancos pueden incluir varias combinaciones de nucleósidos 2'-MOE, nucleósidos de etilo restringidos y 2'-desoxinucleósidos.

Cada región distinta puede comprender fracciones de azúcar uniformes, variantes, o fracciones de azúcar alternativas. El motivo flanco-espacio-flanco se describe con frecuencia como "X-Y-Z", en el que "X" representa la longitud del flanco 5', "Y" representa la longitud del espacio, y "Z" representa la longitud del flanco 3'. "X" y "Z" pueden comprender fracciones de azúcar uniformes, variantes, o alternativas. En ciertas divulgaciones, "X" y "Y" pueden incluir uno o más 2'-desoxinucleósidos. "Y" puede comprender 2'-desoxinucleósidos. Como se utiliza en este documento, un gápmero

ES 2 718 082 T3

- descrito como "X-Y-Z" tiene una configuración de tal manera que el espacio se posiciona inmediatamente adyacente a cada uno del flanco 5' y el flanco 3'. Por lo tanto, no existen nucleótidos de intervención entre el flanco 5' y el espacio, o el espacio y el flanco 3'. Cualquiera de los compuestos antisentido descritos en este documento pueden tener un gápmero motivo. En ciertas divulgaciones, "X" y "Z" son las mismas, en otras divulgaciones, son diferentes. En ciertas divulgaciones, "Y" está entre 8 y 15 nucleósidos. X, Y, o Z puede ser cualquiera de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30 o más nucleósidos.
- 5 Como se divulga en este documento, los gápmeros proporcionados en este documento incluyen, por ejemplo, 11-meros que tienen un motivo de 1-9-1.
- 10 Como se divulga en este documento, los gápmeros proporcionados en este documento incluyen, por ejemplo, 12-meros que tienen un motivo de 1-9-2, 2-9-1, o 1-10-1.
- Como se divulga en este documento, los gápmeros proporcionados en este documento incluyen, por ejemplo, 13-meros que tienen un motivo de 1-9-3, 2-9-2, 3-9-1, 1-10-2, o 2-10-1.
- Como se divulga en este documento, los gápmeros proporcionados en este documento incluyen, por ejemplo, 14-meros que tienen un motivo de 1-9-4, 2-9-3, 3-9-2, 4-9-1, 1-10-3, 2-10-2, o 3-10-1.
- 15 Como se divulga en este documento, los gápmeros proporcionados en este documento incluyen, por ejemplo, 15-meros que tienen un motivo de 1-9-5, 2-9-4, 3-9-3, 4-9-2, 5-9-1, 1-10-4, 2-10-3, 3-10-2, o 4-10-1.
- Como se divulga en este documento, los gápmeros proporcionados en este documento incluyen, por ejemplo, 16-meros que tienen un motivo de 2-9-5, 3-9-4, 4-9-3, 5-9-2, 1-10-5, 2-10-4, 3-10-3, 4-10-2, o 5-10-1.
- 20 Como se divulga en este documento, los gápmeros proporcionados en este documento incluyen, por ejemplo, 17-meros que tienen un motivo de 3-9-5, 4-9-4, 5-9-3, 2-10-5, 3-10-4, 4-10-3, o 5-10-2.
- Como se divulga en este documento, los gápmeros proporcionados en este documento incluyen, por ejemplo, 18-meros que tienen un motivo de 4-9-5, 5-9-4, 3-10-5, 4-10-4, o 5-10-3.
- Como se divulga en este documento, los gápmeros proporcionados en este documento incluyen, por ejemplo, 19-meros que tienen un motivo de 5-9-5, 4-10-5, o 5-10-4.
- 25 Como se divulga en este documento, los gápmeros proporcionados en este documento incluyen, por ejemplo, 20-meros que tienen un motivo de 5-10-5.
- Como se divulga en este documento, el compuesto antisentido tiene un motivo "wingmer", que tiene una configuración flanco-espacio o espacio-flanco, es decir una configuración X-Y o Y-Z como se describió anteriormente para la configuración gápmero. Por lo tanto, las configuraciones wingmer divulgadas en este documento incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo 5-10, 8-4, 4-12, 12-4, 3-14, 16-2, 18-1, 10-3, 2-10, 1-10, 8-2, 2-13, 5-13, 5-8, o 6-8.
- 30 Como se divulga en este documento, el compuesto antisentido objetivado para un ácido nucleico de STAT3 tiene un motivo de gápmero 2-10-2.
- En ciertas realizaciones, el compuesto antisentido objetivado para un ácido nucleico de STAT3 tiene un motivo de gápmero 3-10-3.
- 35 Como se divulga en este documento, el compuesto antisentido objetivado para un ácido nucleico de STAT3 tiene un motivo de gápmero 5-10-5 gápmero motivo.
- Como se divulga en este documento, el compuesto antisentido objetivado para un ácido nucleico de STAT3 tiene un motivo de gápmero 1-10-5.
- 40 Como se divulga en este documento, el compuesto antisentido objetivado para un ácido nucleico de STAT3 tiene un motivo de gápmero 3-10-4.
- Como se divulga en este documento, el compuesto antisentido objetivado para un ácido nucleico de STAT3 tiene un motivo de gápmero 2-10-4.
- Como se divulga en este documento, el compuesto antisentido objetivado para un ácido nucleico de STAT3 tiene un motivo de gápmero 4-9-3.
- 45 Como se divulga en este documento, el compuesto antisentido objetivado para un ácido nucleico de STAT3 tiene un motivo de espacio-flanqueado.
- Como se divulga en este documento, los compuestos antisentido objetivados a un ácido nucleico de STAT3 tiene cualquiera de los siguientes motivos de azúcar:
- k-d(10)-k
- 50 e-d(10)-k
- k-d(10)-e

k-k-d(10)-k-k
 k-k-d(10)-e-e
 e-e-d(10)-k-k
 k-k-k-d(10)-k-k-k

5 e-e-e-d(10)-k-k-k
 k-k-k-d(10)-e-e-e
 k-k-k-d(10)-k-k-k
 e-k-k-d(10)-k-k-e
 e-e-k-d(10)-k-k-e

10 e-d-k-d(10)-k-k-e
 e-k-d(10)-k-e-k-e
 k-d(10)-k-e-k-e-e
 e-e-k-d(10)-k-e-k-e
 e-d-d-k-d(9)-k-k-e

15 e-e-e-e-d(9)-k-k-e

en los que, k es un nucleósido de etilo restringido, e es un nucleósido sustituido en 2'-MOE, y d es un 2'-desoxinucleósido.

Como se divulga en este documento, el oligonucleótido antisentido tiene un motivo de azúcar descrito por la Fórmula A como sigue: (J)_m-(B)_n-(J)_p-(B)_r-(A)_t-(D)_g-(A)_v-(B)_w-(J)_x-(B)_y-(J)_z en la que:

20 cada A es independientemente un 2'-nucleósido sustituido;

cada B es independientemente un nucleósido bicíclico;

cada J es independientemente ya sea un 2'-nucleósido sustituido o un 2'-desoxinucleósido;

cada D es un 2'-desoxinucleósido;

m es 0-4; n es 0-2; p es 0-2; r es 0-2; t es 0-2; v es 0-2; w es 0-4; x es 0-2; y es 0-2; z es 0-4; g es 6-14;

25 dado que:

por lo menos uno de m, n, y r es diferente de 0;

por lo menos uno de w y y es diferente de 0;

la suma de m, n, p, r, y t es desde 2 a 5; y

la suma de v, w, x, y, y z es desde 2 a 5.

30 Ácidos nucleicos objetivos, regiones objetivo y secuencias de nucleótidos

Las secuencias de nucleótidos que codifican STAT3 incluyen, sin limitación, lo siguiente: No. de Acceso GENBANK NM-139276.2 (incorporado aquí como SEQ ID NO: 1) y el complemento del No. de Acceso GENBANK NT-010755.14 truncado desde los nucleótidos 4185000 hasta 4264000 (incorporados aquí como la SEQ ID NO: 2).

35 Se entiende que la secuencia establecida en cada SEQ ID NO contenida en este documento es independiente de cualquier modificación de una fracción de azúcar, un enlace de internucleósido o una nucleobase. Como tales, los compuestos antisentido definidos por una SEQ ID NO pueden comprender, independientemente, una o más modificaciones a una fracción de azúcar, un enlace de internucleósido o una nucleobase. Los compuestos antisentido descritos por el Número de Isis (Isis No) indican una combinación de secuencia de nucleobases y motivo.

40 En ciertos casos, una región objetivo es una región estructuralmente definida del ácido nucleico objetivo. Por ejemplo, una región objetivo puede abarcar una UTR 3', una UTR 5', un exón, un intrón, una unión exón/intrón, una región codificante, una región de iniciación de la traducción, región de terminación de traducción u otra región de ácido nucleico definida. Las regiones definidas estructuralmente para STAT3 se pueden obtener mediante el número de acceso de las bases de datos de secuencias como NCBI y dicha información se incorpora en este documento como referencia. En ciertos casos, una región objetivo puede abarcar la secuencia desde un sitio objetivo 5' de un segmento objetivo dentro de la región objetivo hasta un sitio objetivo 3' de otro segmento objetivo dentro de la misma región objetivo.

La selección de objetivos incluye la determinación de por lo menos un segmento objetivo con el que se hibrida un compuesto antisentido, de tal manera que se produce un efecto deseado. En ciertos casos, el efecto deseado es una reducción en los niveles de ácido nucleico objetivo de ARNm. En ciertos casos, el efecto deseado es la reducción de los niveles de proteína codificada por el ácido nucleico objetivo o un cambio fenotípico asociado con el ácido nucleico objetivo.

Una región objetivo puede contener uno o más segmentos objetivo. Múltiples segmentos objetivo dentro de una región de destino pueden estar superpuestos. Alternativamente, pueden ser no superpuestos. En ciertos casos, los segmentos objetivo dentro de una región objetivo están separados por no más de aproximadamente 300 nucleótidos. En ciertos casos, los segmentos objetivo dentro de una región objetivo están separados por un número de nucleótidos que es, es aproximadamente, no es mayor de, no es más que aproximadamente, 250, 200, 150, 100, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20 o 10 nucleótidos sobre el ácido nucleico objetivo, o es un rango definido por cualquiera de los dos valores anteriores. En ciertos casos, los segmentos objetivo dentro de una región objetivo están separados por no más de, o no más de aproximadamente, 5 nucleótidos sobre el ácido nucleico objetivo. En ciertos casos, los segmentos objetivo son contiguos. Se contemplan las regiones objetivo definidas por un rango que tiene un ácido nucleico de partida que es cualquiera de los sitios objetivo 5' o sitios objetivo 3' enumerados en este documento.

Los segmentos objetivo adecuados se pueden encontrar dentro de una UTR 5', una región codificadora, una UTR 3', un intrón, un exón o una unión exón/intrón. Los segmentos objetivo que contienen un codón de inicio o un codón de parada también son segmentos objetivo adecuados. Un segmento objetivo adecuado puede excluir específicamente una determinada región estructuralmente definida, tal como el codón de inicio o el codón de parada.

La determinación de segmentos objetivo adecuados puede incluir una comparación de la secuencia de un ácido nucleico objetivo con otras secuencias a lo largo del genoma. Por ejemplo, el algoritmo BLAST se puede utilizar para identificar regiones de similitud entre diferentes ácidos nucleicos. Esta comparación puede evitar la selección de secuencias de compuestos antisentido que pueden hibridar de una manera no específica una secuencias distintas de un ácido nucleico objetivo seleccionado (es decir, secuencias no objetivo o fuera de objetivo).

Puede haber variación en la actividad (por ejemplo, como se define por el porcentaje de reducción de los niveles de ácido nucleico objetivo) de los compuestos antisentido dentro de una región objetivo activa. En ciertas realizaciones, las reducciones en los niveles de ARNm de STAT3 son indicativas de la inhibición de la expresión de STAT3. Las reducciones en los niveles de una proteína STAT3 también son indicativas de la inhibición de la expresión del ARNm objetivo. Adicionalmente, los cambios fenotípicos son indicativos de la inhibición de la expresión de STAT3. En ciertas realizaciones, el crecimiento celular reducido, el crecimiento tumoral reducido y el volumen tumoral reducido pueden ser indicativos de inhibición de la expresión de STAT3. En ciertas realizaciones, la mejora de los síntomas asociados con cáncer puede ser un indicador de inhibición de la expresión de STAT3. En ciertas realizaciones, la reducción de la caquexia es indicativa de la inhibición de la expresión de STAT3. En ciertas realizaciones, la reducción de marcadores de cáncer puede ser indicativa de inhibición de la expresión de STAT3.

35 Hibridación

En algunas realizaciones, la hibridación se produce entre un compuesto antisentido divulgado en el presente documento y un ácido nucleico STAT3. El mecanismo más común de hibridación implica enlaces de hidrógeno (por ejemplo, Watson-Crick, Hoogsteen o enlaces de hidrógeno invertidos de Hoogsteen) entre nucleobases complementarias de las moléculas de ácido nucleico.

La hibridación puede ocurrir bajo condiciones variables. Las condiciones rigurosas dependen de la secuencia y están determinadas por la naturaleza y composición de las moléculas de ácido nucleico que se hibridan.

Los métodos para determinar si una secuencia es hibridable específicamente con un ácido nucleico objetivo son bien conocidos en la técnica. En ciertos casos, los compuestos antisentido proporcionados en el presente documento son hibridables específicamente con un ácido nucleico STAT3.

45 Complementariedad

Un compuesto antisentido y un ácido nucleico objetivo son complementarios entre sí cuando un número suficiente de nucleobases del compuesto antisentido se pueden unir mediante enlaces de hidrógeno con las nucleobases correspondientes del ácido nucleico objetivo, de tal manera que se produzca un efecto deseado (por ejemplo, inhibición antisentido de un ácido nucleico objetivo, tal como un ácido nucleico STAT3).

Las nucleobases no complementarios entre un compuesto antisentido y un ácido nucleico de STAT3 puede ser tolerado dado que el compuesto antisentido permanece capaz de hibridarse específicamente a un ácido nucleico objetivo. Más aún, un compuesto antisentido se puede hibridar sobre uno o más segmentos de un ácido nucleico de STAT3 de tal manera que los segmentos que intervienen o adyacentes no están involucrados en el evento de hibridación (por ejemplo, una estructura de bucle, corrección correcta o estructura de horquilla).

En ciertos casos, los compuestos antisentido proporcionados en este documento, o una porción especificada del mismo, son, o son por los menos, 70%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, o 100% complementarios a un ácido nucleico de STAT3, una región objetivo, segmento objetivo, o porción específica de los mismos. El porcentaje de complementariedad de un compuesto antisentido con un ácido nucleico objetivo se puede determinar utilizando métodos de rutina.

Por ejemplo, un compuesto antisentido en el que 18 de 20 nucleobases del compuesto antisentido son complementarios a una región objetivo, y por lo tanto se hibridarían específicamente, representarían 90 por ciento de complementariedad. En este ejemplo, las nucleobases no complementarias restantes se puede agrupar o entremezclar con nucleobases complementarias y no necesitan ser contiguos entre sí o a nucleobases complementarias. Como tal, un compuesto antisentido que tiene 18 nucleobases en longitud que tiene cuatro nucleobases no complementarias que se flanquean por dos regiones de complementariedad completa con el ácido nucleico objetivo tendría 77.8% de complementariedad completa con el ácido nucleico objetivo y de esta manera caería dentro del alcance de la presente invención. Por ciento de complementariedad de un compuesto antisentido con una región de un ácido nucleico objetivo se puede determinar utilizando de forma rutinaria programas BLAST (herramientas básicas de búsqueda de alineación local) y programas PowerBLAST conocidos en la técnica (Altschul et al., J. Mol. Biol., 1990, 215, 403-410; Zhang and Madden, Genome Res., 1997, 7, 649-656). El porcentaje de homología, identidad de secuencia o complementariedad se puede determinar, por ejemplo, mediante el programa Gap (Wisconsin Sequence Analysis Package, Versión 8 para Unix, Genetics Computer Group, University Research Park, Madison Wis.), utilizando la configuración predeterminada, que utiliza el algoritmo de Smith and Waterman (Adv. Appl. Math., 1981, 2, 482-489).

Como se divulga en este documento, los compuestos antisentido proporcionados en este documento, o porciones específicas de los mismos, son completamente complementarias (es decir 100% complementaria) para un ácido nucleico objetivo, o porción específica de los mismos. Por ejemplo, un compuesto antisentido puede ser completamente complementario a un ácido nucleico de STAT3, o una región objetivo, o un segmento objetivo o secuencia objetivo del mismo. Como se utiliza en este documento, "completamente complementario" significa cada nucleobase de un compuesto antisentido es capaz de emparejamiento base preciso con las nucleobases correspondientes de un ácido nucleico objetivo. Por ejemplo, un compuesto antisentido de 20 nucleobases es completamente complementario a una secuencia objetivo que tiene 400 nucleobases siempre que haya una porción de 20 nucleobases correspondiente del ácido nucleico objetivo que es completamente complementario al compuesto antisentido. Completamente complementario también se puede utilizar en referencia a una porción específica del primer y/o el segundo ácido nucleico. Por ejemplo, una porción de 20 nucleobases de un compuesto antisentido de 30 nucleobases puede ser "completamente complementario" a una secuencia objetivo que tiene longitud de 400 nucleobases. La porción de 20 nucleobases del oligonucleótido de 30 nucleobases es completamente complementaria a la secuencia objetivo si la secuencia objetivo tiene una porción de 20 nucleobases correspondiente en el que cada nucleobase es complementaria a la porción de 20 nucleobases del compuesto antisentido. Al mismo tiempo, el compuesto antisentido de 30 nucleobases completo puede o no puede ser completamente complementario a la secuencia objetivo, dependiendo de si las 10 nucleobases restantes del compuesto antisentido son también complementarios a la secuencia objetivo.

La ubicación de una nucleobase no complementaria puede estar en el extremo 5' o el extremo 3' del compuesto antisentido. Alternativamente, las nucleobases o nucleobases no complementarias pueden estar en una posición interna del compuesto antisentido. Cuando están presentes dos o más nucleobases no complementarias, pueden ser contiguas (es decir, unidas) o no contiguas. En una realización, una nucleobase no complementaria se ubica en el segmento de flanco de un gámpero oligonucleótido antisentido.

Como se divulga en este documento, los compuestos antisentido que tienen o tienen hasta 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, o 20 nucleobases en longitud comprenden no más de 4, no más de 3, no más de 2, o no más de 1 nucleobase no complementaria relativa a un ácido nucleico objetivo, tal como un ácido nucleico de STAT3, o porción específica de los mismos.

Como se divulga en este documento, los compuestos antisentido que tienen o tienen hasta 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, o 30 nucleobases en longitud comprenden no más de 6, no más de 5, no más de 4, no más de 3, no más de 2, o no más de 1 nucleobase no complementaria relativa a un ácido nucleico objetivo, tal como un ácido nucleico de STAT3, o porción específica de los mismos.

Los compuestos antisentido proporcionados en este documento también incluye aquellos que son complementarios a una porción de un ácido nucleico objetivo. Como se utiliza en este documento, "porción" se refiere a un número definido de nucleobases contiguas (es decir unidas) dentro de una región o segmento de un ácido nucleico objetivo. Una "porción" también se puede referir a un número definido de nucleobases contiguas de un compuesto antisentido. Como se divulga en este documento, los compuestos antisentido, son complementarias a por los menos una porción de 8 nucleobases de un segmento objetivo. Como se divulga en este documento, los compuestos antisentido son complementarios a por los menos una porción de 9 nucleobases de un segmento objetivo. Como se divulga en este documento, los compuestos antisentido son complementarios a por los menos una porción de 10 nucleobases de un segmento objetivo. Como se divulga en este documento, los compuestos antisentido son complementarios a por los menos una porción de 11 nucleobases de un segmento objetivo. Como se divulga en este documento, los compuestos antisentido son complementarios a por los menos una porción de 12 nucleobases de un segmento objetivo. Como se divulga en este documento, los compuestos antisentido son complementarios a por los menos una porción de 13 nucleobases de un segmento objetivo. Como se divulga en este documento, los compuestos antisentido son complementarios a por los menos una porción de 14 nucleobases de un segmento objetivo. Como se divulga en este documento, los compuestos antisentido son complementarios a por los menos una porción de 15 nucleobases de un segmento objetivo. También se contemplan compuestos antisentido que son complementarias a por los menos una porción de 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, o más nucleobases de un segmento objetivo, o un rango definido por cualesquier dos de estos valores.

Identidad

Los compuestos antisentido proporcionados en el presente documento también pueden tener un porcentaje de identidad definido con una secuencia de nucleótidos particular, SEQ ID NO, o un compuesto representado por un número de Isis específico, o una porción del mismo. Como se utiliza en el presente divulgado, un compuesto antisentido es idéntico a la secuencia descrita en el presente documento si tiene la misma capacidad de emparejamiento de nucleobases. Por ejemplo, un ARN que contiene uracilo en lugar de timidina en una secuencia de ADN divulgada se consideraría idéntico a la secuencia de ADN, ya que tanto el uracilo como la timidina se emparejan con la adenina. También se contemplan versiones cortas y alargadas de los compuestos antisentido descritos en este documento, así como compuestos que tienen bases no idénticas con relación a los compuestos antisentido proporcionados en este documento. Las bases no idénticas pueden estar adyacentes entre sí o dispersas en todo el compuesto antisentido. El porcentaje de identidad de un compuesto antisentido se calcula de acuerdo con el número de bases que tienen un par de bases idéntico en relación con la secuencia con la que se está comparando.

Como se divulga en este documento, los compuestos antisentido, o porciones de los mismos, son por los menos 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idénticos a uno o más de los compuestos antisentido o las SEQ ID NOs, o una porción de los mismos, divulgados en este documento.

Como se divulga en este documento, una porción del compuesto antisentido se compara con una porción de igual longitud del ácido nucleico objetivo. En ciertas divulgaciones, una porción de 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, o 25 nucleobases se compara a una porción de igual longitud del ácido nucleico objetivo.

Como se divulga en este documento, una porción del oligonucleótido antisentido se compara con una porción de igual longitud del ácido nucleico objetivo. En ciertas divulgaciones, una porción de 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, o 25 nucleobases se compara a una porción de igual longitud del ácido nucleico objetivo.

Modificaciones

Un nucleósido es una combinación de base-azúcar. La porción de nucleobase (también conocida como base) del nucleósido es normalmente una fracción de base heterocíclica. Los nucleótidos son nucleósidos que incluyen además un grupo fosfato unido covalentemente a la porción de azúcar del nucleósido. Para aquellos nucleósidos que incluyen un azúcar pentofuranosilo, el grupo fosfato se puede unir a la fracción hidroxilo 2', 3' o 5' del azúcar. Los oligonucleótidos se forman a través del enlace covalente de nucleósidos adyacentes entre sí, para formar un oligonucleótido polimérico lineal. Dentro de la estructura del oligonucleótido, se hace referencia comúnmente a los grupos fosfato como formadores de los enlaces internucleósidos del oligonucleótido.

Las modificaciones a los compuestos antisentido abarcan sustituciones o cambios en los enlaces de internucleósidos, las fracciones de azúcar o nucleobases. Los compuestos antisentido modificados son a menudo preferidos sobre las formas nativas debido a las propiedades deseables, tales como, por ejemplo, absorción celular mejorada, afinidad aumentada por el ácido nucleico objetivo, estabilidad aumentada en presencia de nucleasas o actividad inhibitoria incrementada.

Los nucleósidos modificados químicamente también se pueden emplear para aumentar la afinidad de unión de un oligonucleótido antisentido acortado o truncado para su ácido nucleico objetivo. En consecuencia, a menudo se pueden obtener resultados comparables con compuestos antisentido más cortos que tienen tales nucleósidos modificados químicamente.

Enlaces de internucleósido modificados

El enlace internucleosídico de origen natural del ARN y el ADN es un enlace fosfodiéster de 3' a 5'. Los compuestos antisentido que tienen uno o más enlaces de internucleósidos modificados, es decir, no naturales, se seleccionan a menudo sobre los compuestos antisentido que tienen enlaces internucleósidos naturales, debido a las propiedades deseables tales como, por ejemplo, absorción celular mejorada, afinidad mejorada por los ácidos nucleicos objetivo y el aumento de la estabilidad en la presencia de nucleasas.

Los oligonucleótidos que tienen enlaces internucleósidos modificados incluyen enlaces de internucleósidos que retienen un átomo de fósforo, así como enlaces internucleósidos que no tienen un átomo de fósforo. Los enlaces de internucleósidos que contienen fósforo representativos incluyen, pero no se limitan a, fosfodiésteres, fosfotriésteres, metilfosfonatos, fosforamidato y fosforotioatos. Los métodos de preparación de enlaces que contienen fósforo y que no contienen fósforo son bien conocidos.

En la invención, cada enlace de internucleósido de un compuesto antisentido es un enlace de internucleósido de fosforotioato.

Fracciones de azúcar modificados

Los compuestos antisentido proporcionados en el presente documento pueden contener opcionalmente uno o más nucleósidos en los que se ha modificado el grupo azúcar. Dichos nucleósidos modificados con azúcar pueden impartir una mayor estabilidad de las nucleasas, una mayor afinidad de unión o alguna otra propiedad biológica beneficiosa a los compuestos antisentido. En ciertos casos, los nucleósidos comprenden una fracción de anillo de ribofuranosa modificado químicamente. Los ejemplos de anillos de ribofuranosa modificados químicamente incluyen, sin limitación, la adición de grupos sustituyentes (que incluyen los grupos sustituyentes 5' y 2'); hacer puente de los átomos del anillo no geminal para formar ácidos nucleicos bicíclicos (BNA); reemplazo del átomo de oxígeno del anillo ribosilo con S, N(R) o C(R1)(R)2 (R=H, alquilo C₁-C₁₂ o un grupo protector); y combinaciones de los mismos. Ejemplos de azúcares modificados químicamente incluyen, nucleósido sustituido con 2'-F-5'-metilo (véase, Solicitud Internacional PCT WO

2008/101157, publicada el 8/21/08 para otros nucleósidos sustituidos en 5', 2'-bis divulgados), reemplazo del átomo de oxígeno del anillo ribosilo con S con una sustitución adicional en la posición 2' (véase, solicitud de patente estadounidense publicada US2005/0130923, publicada el 16 de junio de 2005), o, alternativamente, sustitución 5' de un BNA (véase la Solicitud Internacional PCT WO 2007/134181, publicada el 22/11/2007, en la que LNA está sustituido con, por ejemplo, un grupo 5'-metilo o un grupo 5'-vinilo).

Ejemplos de nucleósidos que tienen fracciones de azúcar modificado incluyen, sin limitación, nucleósidos que comprenden grupos sustituyentes 5'-vinilo, 5'-metilo (R o S), 4'-S, 2'-F, 2'-OCH₃, y 2'-O(CH₂)₂OCH₃. El sustituyente en la posición 2' también se puede seleccionar de alilo, amino, azido, tio, O-alilo, O-alquilo C₁-C₁₀, OCF₃, O(CH₂)₂SCH₃, O(CH₂)₂-O-N(Rm)(Rn), y O-CH₂-C(=O)-N(Rm)(Rn), en el que cada Rm y Rn es, independientemente, H o alquilo C₁-C₁₀ sustituido o no sustituido.

Como se utiliza en este documento, "nucleósidos bicíclicos" se refieren a nucleósidos modificados que comprenden una fracción de azúcar bicíclica. Ejemplos de nucleósidos bicíclicos incluyen, sin limitación, nucleósidos que comprenden un puente entre los átomos del anillo ribosilo 4' y 2'. En ciertos casos, los compuestos antisentido proporcionados en este documento incluyen uno o más nucleósidos bicíclicos en los que el puente comprende un nucleósido bicíclico de 4' a 2'. Ejemplos de dichos nucleósidos bicíclicos 4' a 2', incluyen, pero no se limitan a, una de las fórmulas: 4'-(CH₂-O-2' (LNA); 4'-(CH₂-S-2'; 4'-(CH₂)₂-O-2' (ENA); 4'-CH(CH₃)-O-2' y 4'-CH(CH₂OCH₃)-O-2', y análogos de los mismos (véase, Patente Estadounidense 7,399,845, otorgada el 15 de julio, 2008); 4'-C(CH₃)(CH₃)-O-2', y análogos de los mismos (véase, solicitud Internacional PCT publicada WO2009/006478, publicada del 8 de enero, 2009); 4'-CH₂-N(OCH₃)-2', y análogos de los mismos (véase, solicitud Internacional PCT publicada WO2008/150729, publicada el 11 de diciembre, 2008); 4'-CH₂-O-N(CH₃)-2' (véase, Solicitud de Patente Estadounidense publicada US2004/0171570, publicada el 2 de septiembre, 2004); 4'-CH₂-N(R)-O-2', en la que R es H, alquilo C₁-C₁₂, o un grupo protector (véase, Patente Estadounidense 7,427,672, otorgada el 23 de septiembre de 2008); 4'-CH₂-C(H)(CH₃)-2' (véase, Chattopadhyaya, et al., J. Org. Chem., 2009, 74, 118-134); y 4'-CH₂-C(=CH₂)-2', y análogos de los mismos (véase, solicitud Internacional PCT publicada WO 2008/154401, publicada el 8 de diciembre de 2008). También véase, por ejemplo: Singh et al., Chem. Commun., 1998, 4, 455-456; Koshkin et al., Tetrahedron, 1998, 54, 3607-3630; Wahlestedt et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 2000, 97, 5633-5638; Kumar et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 1998, 8, 2219-2222; Singh et al., J. Org. Chem., 1998, 63, 10035-10039; Srivastava et al., J. Am. Chem. Soc., 129(26) 8362-8379 (Jul. 4, 2007); Elayadi et al., Curr. Opinion Invens. Drugs, 2001, 2, 558-561; Braasch et al., Chem. Biol., 2001, 8, 1-7; Orum et al., Curr. Opinion Mol. Ther., 2001, 3, 239-243; Patentes Estadounidenses Nos U.S. 6,670,461, 7,053,207, 6,268,490, 6,770,748, 6,794,499, 7,034,133, 6,525,191, 7,399,845; solicitudes Internacionales PCT publicadas WO 2004/106356, WO 94/14226, WO 2005/021570, y WO 2007/134181; Publicación de Patente Estadounidense Nos. US2004/0171570, US2007/0287831, y US2008/0039618; y Patente Estadounidense Nos. de Serie 12/129,154, 60/989,574, 61/026,995, 61/026,998, 61/056,564, 61/086,231, 61/097,787, y 61/099,844; y Solicitud Internacional PCT Nos. PCT/US2008/064591, PCT/US2008/066154, y PCT/US2008/068922. Cada uno de los nucleósidos bicíclicos anteriores se puede preparar con una o más configuraciones de azúcares estereoquímicos que incluyen, por ejemplo, α-L-ribofuranosa y β-D-ribofuranosa (véase la solicitud internacional PCT PCT/DK98/00393, publicada el 25 de marzo de 1999 como WO 99/14226).

Como se divulga en este documento, las fracciones de azúcar bicíclico de nucleósidos BNA incluyen, pero no se limitan a, compuestos que tienen por los menos un puente entre la posición 4' y 2' de la fracción de azúcar pentofuranosilo en la que dichos puentes independientemente comprenden 1 o desde 2 hasta 4 grupos unidos independientemente seleccionados de -[C(R_a)(R_b)]_n-, -C(R_a)=C(R_b)-, -C(R_a)=N-, -C(=NR_a)-, -C(=O)-, -C(=S)-, -O-, -Si(R_a)₂-, -S(=O)_x-, y -N(R_a)-

en el que:

x es 0, 1, o 2;

n es 1, 2, 3, o 4;

cada R_a y R_b es, independientemente, H, un grupo protector, hidroxilo, alquilo C₁-C₁₂, alquilo C₁-C₁₂ sustituido, alqueno C₂-C₁₂, alqueno C₂-C₁₂ sustituido, alquino C₂-C₁₂, alquino C₂-C₁₂ sustituido, arilo C₅-C₂₀, arilo C₅-C₂₀ sustituido, radical heterociclo, radical heterociclo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, radical alicíclico C₅-C₇, radical alicíclico C₅-C₇ sustituido, halógeno, OJ₁, NJ₁J₂, SJ₁, N₃, COOJ₁, acilo (C(=O)-H), acilo sustituido, CN, sulfonilo (S(=O)₂-J₁), o sulfoxilo (S(=O)-J₁); y

cada J₁ y J₂ es, independientemente, H, alquilo C₁-C₁₂, alquilo C₁-C₁₂ sustituido, alqueno C₂-C₁₂, alqueno C₂-C₁₂ sustituido, alquino C₂-C₁₂, alquino C₂-C₁₂ sustituido, arilo C₅-C₂₀, arilo C₅-C₂₀ sustituido, acilo (C(=O)-H), acilo sustituido, a radical heterociclo, a radical heterociclo sustituido, aminoalquilo C₁-C₁₂, aminoalquilo C₁-C₁₂ sustituido, o un grupo protector.

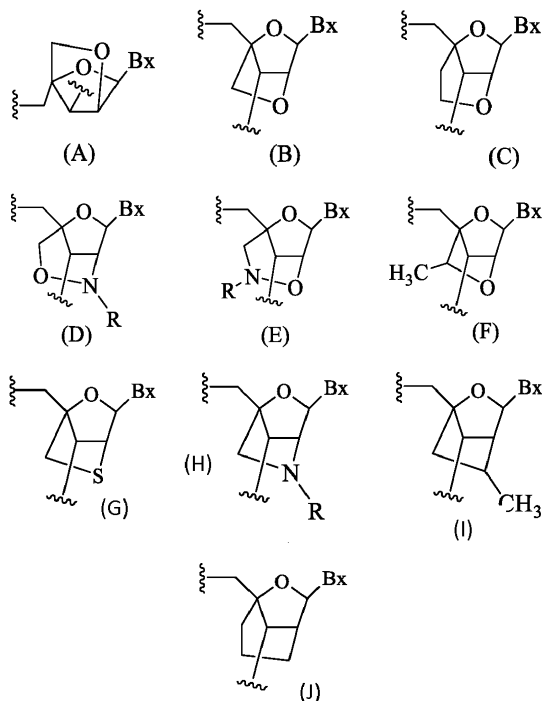
Como se divulga en este documento, el puente de una fracción de azúcar bicíclica es, -[C(R_a)(R_b)]_n-, -[C(R_a)(R_b)]_n-O-, -C(R_aR_b)-N(R)-O- o, -C(R_aR_b)-O-N(R)-. En ciertas realizaciones, el puente es 4'-CH₂-2', 4'-(CH₂)₂-2', 4'-(CH₂)₃-2', 4'-CH₂-O-2', 4'-(CH₂)₂-O-2', 4'-CH₂-O-N(R)-2', y 4'-CH₂-N(R)-O-2', en el que cada R es, independientemente, H, un grupo protector, o alquilo C₁-C₁₂.

Como se divulga en este documento, los nucleósidos bicíclicos se definen adicionalmente por configuración isomérica. Por ejemplo, un nucleósido que comprende un puente 4'-2' metileno-oxi, puede estar en la configuración α-L o en la configuración β-D. Anteriormente, los BNA de α-L-metilenoxi (4'-CH₂-O-2') se habían incorporaron a oligonucleótidos antisentido que mostraron actividad antisentido (Frieden et al., Nucleic Acids Research, 2003, 21, 6365-6372).

ES 2 718 082 T3

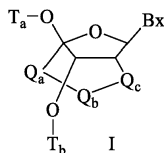
Como se divulga en este documento, los nucleósidos bicíclicos incluyen, pero no se limitan a, (A) BNA α -L-Metilenooxi (4'-CH₂-O-2'), (B) BNA β -D-Metilenooxi (4'-CH₂-O-2'), (C) BNA Etilenooxi (4'-(CH₂)₂-O-2'), (D) BNA Aminooxi (4'-CH₂-O-N(R)-2'), (E) BNA Oxiamino (4'-CH₂-N(R)-O-2'), (F) BNA Metil(metilenooxi) (4'-CH(CH₃)-O-2'), (G) BNA metileno-tio (4'-CH₂-S-2'), (H) BNA metileno-amino (4'-CH₂-N(R)-2'), (I) BNA metil carbocíclico (4'-CH₂-CH(CH₃)-2'), y (J) BNA propileno carbocíclico (4'-(CH₂)₃-2') como se representa adelante.

5



10 en el que Bx es la fracción base y R es, independientemente, H, un grupo protector o alquilo C₁-C₁₂.

Como se divulga en este documento, el nucleósido bicíclico tiene la Fórmula I:



en la que:

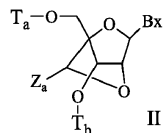
Bx es una fracción de base heterocíclica;

15 -Q_a-Q_b-Q_c- es -CH₂-N(R_c)-CH₂-, -C(=O)-N(R_c)-CH₂-, -CH₂-O-N(R_c)-, -CH₂-N(R_c)-O-, o -N(R_c)-O-CH₂;

R_c es alquilo C₁-C₁₂ o un grupo protector amino; y

T_a y T_b son cada uno, independientemente, H, un grupo protector hidroxilo, un grupo conjugado, un grupo de fósforo reactivo, una fracción de fósforo, o una unión covalente a un medio de soporte.

Como se divulga en este documento, el nucleósido bicíclico tiene la Fórmula II:



20

en la que:

Bx es una fracción de base heterocíclica;

T_a y T_b son cada uno, independientemente, H, un grupo protector hidroxilo, un grupo conjugado, un grupo de fósforo reactivo, una fracción de fósforo, o una unión covalente a un medio de soporte;

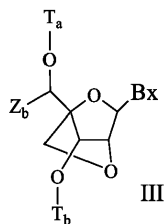
25 Z_a es alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido, alqueno C₂-C₆ sustituido, alquino C₂-C₆ sustituido, acilo, acilo sustituido, amida sustituida, tiol, o tio sustituido.

Como se divulga en este documento, cada uno de los grupos sustituidos es, independientemente, mono o poli sustituido con grupos sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, oxo, hidroxilo, OJ_c, NJ_cJ_d, SJ_c, N₃,

ES 2 718 082 T3

$OC(=X)J_c$, y $NJ_eC(=X)NJ_cJ_d$, en el que cada J_c , J_d , y J_e es, independientemente, H, alquilo C₁-C₆, o alquilo C₁-C₆ sustituido y X es O o NJ_e.

Como se divulga en este documento, el nucleósido bicíclico tiene la Fórmula III:



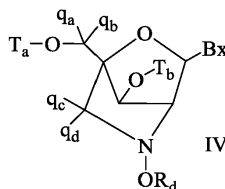
5 en la que:

Bx es una fracción de base heterocíclica;

T_a y T_b son cada uno, independientemente, H, un grupo protector hidroxilo, un grupo conjugado, un grupo de fósforo reactivo, una fracción de fósforo, o una unión covalente a un medio de soporte;

10 Z_b es alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido, alqueno C₂-C₆ sustituido, alquino C₂-C₆ sustituido, o acilo sustituido (C(=O)-).

Como se divulga en este documento, el nucleósido bicíclico tiene la Fórmula IV:



en la que:

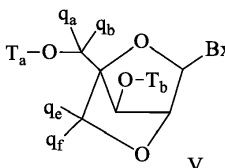
Bx es una fracción de base heterocíclica;

15 T_a y T_b son cada uno, independientemente H, un grupo protector hidroxilo, un grupo conjugado, un grupo de fósforo reactivo, una fracción de fósforo, o una unión covalente a un medio de soporte;

R_d es alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido, alqueno C₂-C₆, alqueno C₂-C₆ sustituido, alquino C₂-C₆, o alquino C₂-C₆ sustituido;

20 cada q_a, q_b, q_c y q_d es, independientemente, H, halógeno, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido, alqueno C₂-C₆, alqueno C₂-C₆ sustituido, alquino C₂-C₆, o alquino C₂-C₆ sustituido, alcoxilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆ sustituido, acilo sustituido, aminoalquilo C₁-C₆, o aminoalquilo C₁-C₆ sustituido;

Como se divulga en este documento, el nucleósido bicíclico tiene la Fórmula V:



en la que:

25 Bx es una fracción de base heterocíclica;

T_a y T_b son cada uno, independientemente, H, un grupo protector hidroxilo, un grupo conjugado, un grupo de fósforo reactivo, una fracción de fósforo, o una unión covalente a un medio de soporte;

30 q_a, q_b, q_e y q_f son cada uno, independientemente, hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₁₂, alquilo C₁-C₁₂ sustituido, alqueno C₂-C₁₂, alqueno C₂-C₁₂ sustituido, alquino C₂-C₁₂, alquino C₂-C₁₂ sustituido, alcoxilo C₁-C₁₂, alcoxilo C₁-C₁₂ sustituido, OJ_j, SJ_j, SOJ_j, SO₂J_j, NJ_jJ_k, N₃, CN, C(=O)OJ_j, C(=O)NJ_jJ_k, C(=O)J_j, O-C(=O)NJ_jJ_k, N(H)C(=NH)NJ_jJ_k, N(H)C(=O)NJ_jJ_k o N(H)C(=S)NJ_jJ_k;

o q_e y q_f juntos son =C(q_g)(q_h);

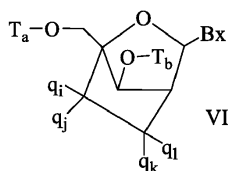
q_g y q_h son cada uno, independientemente, H, halógeno, alquilo C₁-C₁₂, o alquilo C₁-C₁₂ sustituido.

35 La síntesis y la preparación de los monómeros de metileno (4'-CH₂-O-2') BNA adenina, citosina, guanina, 5-metilcitosina, timina y uracilo, junto con su oligomerización y las propiedades de reconocimiento de ácido nucleico se han

descrito. (Ver, por ejemplo, Koshkin et al., Tetrahedron, 1998, 54, 3607-3630). Los BNA y su preparación también se describen en los documentos WO 98/39352 y WO 99/14226.

También se han preparado análogos de BNA de metileno (4'-CH₂-O-2'), BNA de metileno (4'-CH₂-O-2') y BNA de 2'-tio (véase, por ejemplo, Kumar et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 1998, 8, 2219-2222). La preparación de análogos de nucleósidos bloqueados que comprenden dúplex de oligodesoxirribonucleótidos como sustratos para las polimerasas de ácidos nucleicos también se ha descrito (véase, por ejemplo, Wengel et al., WO 99/14226). Adicionalmente, la síntesis de 2'-amino-BNA, un nuevo análogo de oligonucleótido de alta afinidad restringido conformacionalmente, se ha descrito en la técnica (véase, por ejemplo, Singh et al., J. Org. Chem., 1998, 63, 10035-10039). Adicionalmente, se han preparado 2'-amino y 2'-metilamino-BNA y la estabilidad térmica de sus dúplex con ARN complementario y hebras de ADN se ha reportado previamente.

Como se divulga en este documento, el nucleósido bicíclico tiene la Fórmula VI:



en la que:

Bx es una fracción de base heterocíclica;

T_a y T_b son cada uno, independientemente, H, un grupo protector hidroxilo, un grupo conjugado, un grupo de fósforo reactivo, una fracción de fósforo, o una unión covalente a un medio de soporte;

cada q_i, q_j, q_k y q_l es, independientemente, H, halógeno, alquilo C₁-C₁₂, alquilo C₁-C₁₂ sustituido, alqueno C₂-C₁₂, alqueno C₂-C₁₂ sustituido, alquino C₂-C₁₂, alquino C₂-C₁₂ sustituido, alcoxilo C₁-C₁₂, alcoxilo C₁-C₁₂ sustituido, OJ_j, SJ_j, SOJ_j, SO₂J_j, NJ_jJ_k, N₃, CN, C(=O)OJ_j, C(=O)NJ_jJ_k, C(=O)J_j, O-C(=O)NJ_jJ_k, N(H)C(=NH)NJ_jJ_k, N(H)C(=O)NJ_jJ_k, o N(H)C(=S)NJ_jJ_k; y

q_i y q_j o q_i y q_k juntos son =C(q_g)(q_h), en el que q_g y q_h son cada uno, independientemente, H, halógeno, alquilo C₁-C₁₂, o alquilo C₁-C₁₂ sustituido.

Se ha descrito un nucleósido bicíclico carbocíclico que tiene un puente 4'-(CH₂)₃-2' y el análogo alqueno, puente 4'-CH=CH-CH₂-2' (véase, por ejemplo, Freier et al., Nucleic Acids Research, 1997, 25 (22), 4429-4443 y Albaek et al., J. Org. Chem., 2006, 71, 7731-7740). La síntesis y preparación de nucleósidos bicíclicos carbocíclicos junto con su oligomerización y estudios bioquímicos también se han descrito (véase, por ejemplo, Srivastava et al., J. Am. Chem. Soc. 2007, 129(26), 8362-8379).

Como se utiliza en este documento, "nucleósido bicíclico 4'-2' " o "nucleósido bicíclico 4' a 2' " se refiere a un nucleósido bicíclico que comprende un anillo de furanosa que comprende un puente que conecta el átomo de carbono 2' y el átomo de carbono 4'.

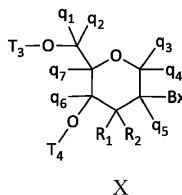
Como se utiliza en este documento, "nucleósidos monocíclicos" se refiere a nucleósidos que comprenden fracciones de azúcar modificados que no son fracciones de azúcar bicíclicos. En ciertos casos, la fracción de azúcar, o análogo de la fracción de azúcar, de un nucleósido se puede modificar o sustituir en cualquier posición.

Como se utiliza en el presente documento, "azúcar modificado en 2'" significa un azúcar de furanosilo modificado en la posición 2'. En ciertos casos, dichas modificaciones incluyen sustituyentes seleccionados entre: un haluro, que incluye, pero no se limita a, alcoxi sustituido y no sustituido, tioalquilo sustituido y no sustituido, aminoalquilo sustituido y no sustituido, alquilo sustituido y no sustituido, alilo sustituido y no sustituido, y alquino sustituido y no sustituido. En ciertos casos, las modificaciones 2' se seleccionan de los sustituyentes que incluyen, pero no se limitan a: O[(CH₂)_nO]_mCH₃, O(CH₂)_nNH₂, O(CH₂)_nCH₃, O(CH₂)_nONH₂, OCH₂C(=O)N(H)CH₃, y O(CH₂)_nON[(CH₂)_nCH₃]₂, en el que n y m son de 1 a aproximadamente 10. Otros grupos sustituyentes en 2' también se pueden seleccionar de: alquilo C₁-C₁₂; alquilo sustituido; alqueno; alquino; alcarilo; aralquilo; O-alcarilo u O-aralquilo; SH; SCH₃; OCN; Cl; Br; CN; CF₃; OCF₃; SOCH₃; SO₂CH₃; ONO₂; NO₂; N₃; NH₂; heterocicloalquilo; heterocicloalcarilo; aminoalquilamino; polialquilamino; sililo sustituido; un grupo de segmentación de ARN; un grupo de reporteros; un intercalador un grupo para mejorar las propiedades farmacocinéticas; y un grupo para mejorar las propiedades farmacodinámicas de un compuesto antisentido, y otros sustituyentes que tienen propiedades similares. En ciertas realizaciones, los nucleósidos modificados comprenden una cadena lateral 2'-MOE (véase, por ejemplo, Baker et al., J. Biol. Chem., 1997, 272, 11944-12000). Se ha descrito que dicha sustitución 2'-MOE tiene una afinidad de unión mejorada en comparación con los nucleósidos no modificados y con otros nucleósidos modificados, tales como 2'-O-metilo, O-propilo y O-aminopropilo. Los oligonucleótidos que tienen el sustituyente 2'-MOE también han demostrado ser inhibidores antisentido de la expresión génica con características prometedoras para su uso in vivo (véase, por ejemplo, Martin, P., Helv. Chim Acta, 1995, 78, 486-504; Altmann et al., Chimia, 1996, 50, 168-176; Altmann et al., Biochem. Soc. Trans., 1996, 24, 630-637; y Altmann et al., Nucleosides Nucleotides, 1997, 16, 917-926).

Como se utiliza en este documento, un "nucleósido de tetrahidropirano modificado" o "nucleósido de THP modificado" significa un nucleósido que tiene un "azúcar" de tetrahidropirano de seis miembros sustituido por el residuo de pentofuranosilo en nucleósidos normales (un sustituto del azúcar). Los nucleósidos de THP modificados incluyen, pero

no se limitan a, lo que se conoce en la técnica como ácido nucleico hexitol (HNA), ácido nucleico anitol (ANA), ácido nucleico manitol (MNA) (véase Leumann, C J. Bioorg. & Med. Chem. (2002) 10: 841-854), HNA de flúor (F-HNA), o aquellos compuestos que tienen Fórmula X:

Fórmula X:



5

en el que independientemente para cada uno de dicho por los menos un análogo de nucleósido tetrahidropirano de Fórmula X:

Bx es una fracción de base heterocíclica;

10

T₃ y T₄ son cada uno, independientemente, un grupo de enlace internucleósido que enlaza el análogo de nucleósido de tetrahidropirano al compuesto antisentido o uno de T₃ y T₄ es un grupo de enlace internucleósido que enlaza el análogo de nucleósido de tetrahidropirano al compuesto antisentido y el otro de T₃ y T₄ es H, un grupo protector hidroxilo, un grupo conjugado unido, o un grupo 5' o 3'-terminal;

q₁, q₂, q₃, q₄, q₅, q₆ y q₇ son cada uno, independientemente, H, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido, alqueno C₂-C₆, alqueno C₂-C₆ sustituido, alquino C₂-C₆, o alquino C₂-C₆ sustituido; y

15

uno de R₁ y R₂ es hidrógeno y el otro se selecciona de halógeno, alcoxi sustituido y no sustituido, NJ₁J₂, SJ₁, N₃, OC(=X)J₁, OC(=X)NJ₁J₂, NJ₃C(=X)NJ₁J₂, y CN, en el que X es O, S, o NJ₁, y cada J₁, J₂, y J₃ es, independientemente, H o alquilo C₁-C₆.

20

Como se divulga en este documento, se proporcionan los nucleósidos THP modificados de Fórmula X en la que q_m, q_n, q_p, q_r, q_s, q_t, y q_u son cada uno H. En ciertos casos, por los menos uno de q_m, q_n, q_p, q_r, q_s, q_t, y q_u es diferente de H. En ciertos casos, por los menos uno de q_m, q_n, q_p, q_r, q_s, q_t y q_u es metilo. En ciertos casos, se proporcionan los nucleósidos de THP de Fórmula X en los que uno de R₁ y R₂ es F. En ciertos casos, R₁ es fluoro y R₂ es H, R₁ es metoxi y R₂ es H, y R₁ es metoxietoxi y R₂ es H.

25

Como se utiliza en este documento, "modificado en 2'" o "sustituido en 2'" se refiere a un nucleósido que comprende un azúcar que comprende un sustituyente en la posición 2' diferente de H u OH. Los nucleósidos 2' modificados, incluyen, pero no se limitan a, nucleósidos bicíclicos en los que el puente que conecta dos átomos de carbono del anillo de azúcar conecta el carbono 2' y otro carbono del anillo de azúcar y nucleósidos con sustituyentes 2' no puenteados, tales como alilo, amino, azido, tio, O-alilo, O-alquilo C₁-C₁₀, -OCF₃, O-(CH₂)₂-O-CH₃, 2'-O(CH₂)₂SCH₃, O-(CH₂)₂-O-N(R_m)(R_n), o O-CH₂-C(=O)-N(R_m)(R_n), en el que cada R_m y R_n es, independientemente, H o alquilo C₁-C₁₀ sustituido o no sustituido. Los nucleósidos 2' modificados pueden comprender adicionalmente otras modificaciones, por ejemplo, en otras posiciones del azúcar y/o en la nucleobase.

30

Como se utiliza en este documento, "2'-F" se refiere a un azúcar que comprende un grupo fluoro en la posición 2'.

Como se utiliza en este documento, "2'-OMe" o "2'-OCH₃" o "2'-O-metilo" cada uno se refiere a un nucleósido que comprende un azúcar que comprende un grupo -OCH₃ a la posición 2' del anillo de azúcar.

35

Como se utiliza en este documento, "oligonucleótido" se refiere a un compuesto que comprende una pluralidad de nucleósidos unidos. En ciertos casos, se modifica una u más de la pluralidad de nucleósidos. En ciertos casos, un oligonucleótido comprende uno o más ribonucleósidos (ARN) y/o desoxirribonucleósidos (ADN).

40

Muchos otros sistemas de anillos sustitutos de azúcar biciclo y triciclo también se conocen en la técnica y se pueden utilizar para modificar nucleósidos para su incorporación en compuestos antisentido (véase, por ejemplo, artículo de revisión: Leumann, J. C, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2002, 10, 841-854). Dichos sistemas de anillos pueden sufrir varias sustituciones adicionales para mejorar la actividad.

Los métodos para la preparación de azúcares modificados son bien conocidos por aquellos expertos en la técnica.

En nucleótidos que tienen fracciones de azúcar modificados, las fracciones de nucleobase (naturales, modificadas o una combinación de los mismos) se mantienen para la hibridación con un objetivo de ácido nucleico apropiada.

45

Como se divulga en este documento, los compuestos antisentido comprenden uno o más nucleótidos que tienen fracciones de azúcar modificado. En ciertas divulgaciones, la fracción de azúcar modificado es 2'-MOE. En ciertas divulgaciones, los nucleótidos 2'-MOE modificados se disponen en un gápmo motivo. En ciertas divulgaciones, la fracción de azúcar modificado es un cEt. En ciertas divulgaciones, los nucleótidos modificados cEt se disponen a través de los flancos de un gápmo motivo.

Composiciones y métodos para formular composiciones farmacéuticas

Los oligonucleótidos antisentido se pueden mezclar con sustancias activas o inertes farmacéuticamente aceptables para la preparación de composiciones o formulaciones farmacéuticas. Las composiciones y los métodos para la formulación de composiciones farmacéuticas dependen de varios criterios, se incluyen, pero no se limitan a, la ruta de administración, el alcance de la enfermedad o la dosis que se va a administrar.

5 Un compuesto antisentido objetivo a un ácido nucleico STAT3 se puede utilizar en composiciones farmacéuticas combinando el compuesto antisentido con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable adecuado. Un diluyente farmacéuticamente aceptable incluye solución salina tamponada con fosfato (PBS). El PBS es un diluyente adecuado para uso en composiciones para ser administradas por vía parenteral. De acuerdo con lo anterior, en una realización, en los métodos descritos en el presente documento se emplea una composición farmacéutica que comprende un compuesto antisentido objetivado a un ácido nucleico STAT3 y un diluyente farmacéuticamente aceptable. En ciertas realizaciones, el diluyente farmacéuticamente aceptable es PBS. En ciertas realizaciones, el compuesto antisentido es un oligonucleótido antisentido.

15 Las composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos antisentido abarcan cualquier sal, ésteres o sales farmacéuticamente aceptables de dichos ésteres, o cualquier otro oligonucleótido que, tras la administración a un animal, que incluye un humano, sea capaz de proporcionar (directa o indirectamente) el metabolito o residuo biológicamente activo en esto. De acuerdo con lo anterior, por ejemplo, la divulgación también se refiere a sales farmacéuticamente aceptables de compuestos antisentido, profármacos, sales farmacéuticamente aceptables de dichos profármacos y otros bioequivalentes. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen, pero no se limitan a, sales de sodio y potasio.

20 Un profármaco puede incluir la incorporación de nucleósidos adicionales en uno o ambos extremos de un compuesto antisentido que se dividen por nucleasas endógenas dentro del cuerpo, para formar el compuesto antisentido activo.

Compuestos antisentido conjugados

25 Los compuestos antisentido se pueden unir covalentemente a una o más fracciones o conjugados que mejoran la actividad, distribución celular o absorción celular de los oligonucleótidos antisentido resultantes. Los grupos conjugados típicos incluyen fracciones de colesterol y fracciones de lípidos. Los grupos conjugados adicionales incluyen carbohidratos, fosfolípidos, biotina, fenazina, folato, fenantridina, antraquinona, acridina, fluoresceínas, rodaminas, cumarinas y colorantes.

30 Los compuestos antisentido también se pueden modificar para tener uno o más grupos estabilizadores que generalmente están unidos a uno o ambos extremos de compuestos antisentido para mejorar las propiedades tales como, por ejemplo, la estabilidad de la nucleasa. Incluidos en los grupos estabilizadores están las estructuras de las caperuzas. Estas modificaciones terminales protegen el compuesto antisentido que tiene ácido nucleico terminal de la degradación de exonucleasa, y pueden ayudar en el suministro y/o localización dentro de una célula. La caperuza puede estar presente en el extremo 5' (caperuza 5'), o en el extremo 3' (cola 3'), o puede estar presente en ambos extremos. Las estructuras de las caperuzas son bien conocidas en la técnica e incluyen, por ejemplo, caperuzas abásicas desoxi invertidas. Otros grupos estabilizadores 3' y 5' que se pueden utilizar para cubrir uno o ambos extremos de un compuesto antisentido para impartir estabilidad de nucleasa incluyen aquellos descritos en el documento WO 03/004602 publicado el 16 de enero de 2003.

Ciertos compuestos antisentido

40 En ciertas divulgaciones, los compuestos antisentido útiles para tratar el linfoma de células B a las dosis y los regímenes de dosificación descritos anteriormente incluyen cualquiera de los oligonucleótidos antisentido descritos en el documento WO 2012/135736, Ejemplos de compuestos antisentido descritos en el documento WO 2012/135736 adecuados para tratar el linfoma de células B incluyen, pero no se limitan a, los descritos en las Tablas 1 y 2 a continuación:

Tabla 1

Oligonucleótidos antisentido cEt y MOE quiméricos objetivados a STAT3 (SEQ ID NO: 1)						
ISIS NO	Sitio de Inicio Humano	Sitio de Parada Humano	Secuencia	Motivo	Flanco Chem	SEQ ID NO
481355	322	337	ACTGCCGCAGCTCCAT	3-10-3	cEt	3
481597	731	744	GAGATTCTCTACCA	2-10-2	cEt	4
481374	788	803	AGATCTTGCATGTCTC	3-10-3	cEt	5
481390	1305	1320	ATAATTCAACTCAGGG	3-10-3	cEt	6
481420	1948	1963	ACTTTTTTCAACAAGGTC	3-10-3	cEt	7
481431	2206	2221	CCATGATCTTATAGCC	3-10-3	cEt	8
481453	2681	2696	GATAGCAGAAGTAGGA	3-10-3	cEt	9
481463	3001	3016	CAAGGTTAAAAAGTGC	3-10-3	cEt	10
481688	3002	3015	AAGGTTAAAAAGTG	2-10-2	cEt	11
481464	3016	3031	CTATTTGGATGTCAGC	3-10-3	cEt	12
481689	3017	3030	TATTTGGATGTCAG	2-10-2	cEt	13
481465	3032	3047	TAGATAGTCCTATCTT	3-10-3	cEt	14
481690	3033	3046	AGATAGTCCTATCT	2-10-2	cEt	15

ES 2 718 082 T3

Oligonucleótidos antisentido cEt y MOE quiméricos objetivados a STAT3 (SEQ ID NO: 1)						
ISIS NO	Sitio de Inicio Humano	Sitio de Parada Humano	Secuencia	Motivo	Flanco Chem	SEQ ID NO
481466	3047	3062	AAGAAACCTAGGGCTT	3-10-3	cEt	16
481691	3048	3061	AGAAACCTAGGGCT	2-10-2	cEt	17
481467	3097	3112	GCTGATACAGTGTTT	3-10-3	cEt	18
481692	3098	3111	CTGATACAGTGTTT	2-10-2	cEt	19
481468	3112	3127	ATACAGAAAGGCTATG	3-10-3	cEt	20
481693	3113	3126	TACAGAAAGGCTAT	2-10-2	cEt	21
481469	3127	3142	GCTTAAGTTTCTTAAA	3-10-3	cEt	22
481694	3128	3141	CTTAAGTTTCTTAA	2-10-2	cEt	23
481470	3461	3476	AGCACCAAGGAGGCTG	3-10-3	cEt	24
481695	3462	3475	GCACCAAGGAGGCT	2-10-2	cEt	25
481471	3476	3491	AAGCTGAATGCTTAAA	3-10-3	cEt	26
481696	3477	3490	AGCTGAATGCTTAA	2-10-2	cEt	27
481472	3491	3506	TTACCAGCCTGAAGGA	3-10-3	cEt	28
481697	3492	3505	TACCAGCCTGAAGG	2-10-2	cEt	29
481473	3506	3521	CAGGGATTATATAAAT	3-10-3	cEt	30
481698	3507	3520	AGGGATTATATAAA	2-10-2	cEt	31
481474	3521	3536	ACCTGAAGCCCGTTTC	3-10-3	cEt	32
481699	3522	3535	CCTGAAGCCCGTTT	2-10-2	cEt	33
481475	3536	3551	TGTCTTAAGGGTTTGA	3-10-3	cEt	34
481700	3537	3550	GTCTTAAGGGTTTG	2-10-2	cEt	35
481476	3551	3566	GGTTGCAGCTTCAGAT	3-10-3	cEt	36
481701	3552	3565	GTTGCAGCTTCAGA	2-10-2	cEt	37
481477	3567	3582	TCAACACCAAAGGCCA	3-10-3	cEt	38
481702	3568	3581	CAACACCAAAGGCC	2-10-2	cEt	39
481478	3585	3600	TCCTTAAACCTTCCTA	3-10-3	cEt	40
481703	3586	3599	CCTTAAACCTTCCT	2-10-2	cEt	41
481479	3600	3615	AAAATGCTTAGATTCT	3-10-3	cEt	42
481704	3601	3614	AAATGCTTAGATTC	2-10-2	cEt	43
481480	3628	3643	AAATAAGTCTATTTAT	3-10-3	cEt	44
481705	3629	3642	AATAAGTCTATTTA	2-10-2	cEt	45
481481	3648	3663	GGCCAATACATTACAA	3-10-3	cEt	46
481706	3649	3662	GCCAATACATTACA	2-10-2	cEt	47
481482	3670	3685	TGCCCAGCCTTACTCA	3-10-3	cEt	48
481707	3671	3684	GCCCAGCCTTACTC	2-10-2	cEt	49
481483	3685	3700	GTTGTAAAGCACCCTCT	3-10-3	cEt	50
481708	3686	3699	TTGTAAAGCACCCTC	2-10-2	cEt	51
481484	3700	3715	AGAAAGGGAGTCAAGG	3-10-3	cEt	52
481709	3701	3714	GAAAGGGAGTCAAG	2-10-2	cEt	53
481485	3717	3732	GCAGATCAAGTCCAGG	3-10-3	cEt	54
481710	3718	3731	CAGATCAAGTCCAG	2-10-2	cEt	55
481486	3730	3745	AGCCTCTGAAACAGCA	3-10-3	cEt	56
481711	3731	3744	GCCTCTGAAACAGC	2-10-2	cEt	57
481487	3746	3761	CCCACAGAAACAACCT	3-10-3	cEt	58
481712	3747	3760	CCACAGAAACAACC	2-10-2	cEt	59
481488	3761	3776	AGCCCTGATAAGGCAC	3-10-3	cEt	60
481713	3762	3775	GCCCTGATAAGGCA	2-10-2	cEt	61
481489	3776	3791	AATCAGAAGTATCCCA	3-10-3	cEt	62
481714	3777	3790	ATCAGAAGTATCCC	2-10-2	cEt	63
481490	3833	3848	GCCTCTAGCAGGATCA	3-10-3	cEt	64
481715	3834	3847	CCTCTAGCAGGATC	2-10-2	cEt	65
481491	3848	3863	CACGCAAGGAGACATG	3-10-3	cEt	66
481716	3849	3862	ACGCAAGGAGACAT	2-10-2	cEt	67
481492	3863	3878	TGAGGGACCTTTAGAC	3-10-3	cEt	68
481717	3864	3877	GAGGGACCTTTAGA	2-10-2	cEt	69
481493	3886	3901	CAGGATTCCTAAAACA	3-10-3	cEt	70
481718	3887	3900	AGGATTCCTAAAAC	2-10-2	cEt	71
481494	3901	3916	ATGAGGTCTGAGACC	3-10-3	cEt	72
481719	3902	3915	TGAGGTCTGAGAC	2-10-2	cEt	73
481495	3940	3955	CATCATGTCCAACCTG	3-10-3	cEt	74
481720	3941	3954	ATCATGTCCAACCT	2-10-2	cEt	75
481496	3955	3970	GGCCCCATAGTGTGC	3-10-3	cEt	76
481721	3956	3969	GGCCCCATAGTGTG	2-10-2	cEt	77
481497	3977	3992	AGCTCAACCAGACACG	3-10-3	cEt	78

ES 2 718 082 T3

Oligonucleótidos antisentido cEt y MOE quiméricos objetivados a STAT3 (SEQ ID NO: 1)						
ISIS NO	Sitio de Inicio Humano	Sitio de Parada Humano	Secuencia	Motivo	Flanco Chem	SEQ ID NO
481722	3978	3991	GCTCAACCAGACAC	2-10-2	cEt	79
481498	3992	4007	GAACCATATTCCCTGA	3-10-3	cEt	80
481723	3993	4006	AACCATATTCCCTG	2-10-2	cEt	81
481499	4007	4022	CAAGAAACTGGCTAAG	3-10-3	cEt	82
481724	4008	4021	AAGAAACTGGCTAA	2-10-2	cEt	83
481500	4022	4037	GCCACTGGATATCACC	3-10-3	cEt	84
481501	4048	4063	AACTGAATGAAGACGC	3-10-3	cEt	85
481523	4489	4504	GCTTATTATGTACTGA	3-10-3	cEt	86
481748	4490	4503	CTTATTATGTACTG	2-10-2	cEt	87
481524	4530	4545	GCCCAAGTCTCACCTT	3-10-3	cEt	88
481749	4531	4544	CCCAAGTCTCACCT	2-10-2	cEt	89
481525	4541	4556	CCCAATGGTAAGCCCA	3-10-3	cEt	90
481750	4542	4555	CCAATGGTAAGCCC	2-10-2	cEt	91
481526	4543	4558	AACCCAATGGTAAGCC	3-10-3	cEt	92
481751	4544	4557	ACCCAATGGTAAGC	2-10-2	cEt	93
481527	4560	4575	TAGGTCCCTATGATTT	3-10-3	cEt	94
481752	4561	4574	AGGTCCCTATGATT	2-10-2	cEt	95
481528	4579	4594	AAGCCCTGAACCCTCG	3-10-3	cEt	96
481753	4580	4593	AGCCCTGAACCCTC	2-10-2	cEt	97
481529	4615	4630	CCTAAGGCCATGAAC	3-10-3	cEt	98
481754	4616	4629	CTAAGGCCATGAAC	2-10-2	cEt	99
481530	4630	4645	ACCAGATACATGCTAC	3-10-3	cEt	100
481755	4631	4644	CCAGATACATGCTA	2-10-2	cEt	101
481531	4646	4661	TACAATCAGAGTTAAG	3-10-3	cEt	102
481756	4647	4660	ACAATCAGAGTTAA	2-10-2	cEt	103
481532	4664	4679	TCTCTCAGAACTTTT	3-10-3	cEt	104
481757	4665	4678	CCTCTCAGAACTTT	2-10-2	cEt	105
481533	4666	4681	GCTCCTCTCAGAACTT	3-10-3	cEt	106
481758	4667	4680	CTCCTCTCAGAACT	2-10-2	cEt	107
481534	4693	4708	TTCTTTAATGGGCCAC	3-10-3	cEt	108
481759	4694	4707	TCTTTAATGGGCCA	2-10-2	cEt	109
481535	4767	4782	ACGGGATTCCCTCGGC	3-10-3	cEt	110
481760	4768	4781	CGGGATTCCCTCGG	2-10-2	cEt	111
481536	4782	4797	GTAGGTAAGCAACCCA	3-10-3	cEt	112
481761	4783	4796	TAGGTAAGCAACCC	2-10-2	cEt	113
481537	4830	4845	GAATTTGAATGCAGTG	3-10-3	cEt	114
481762	4831	4844	AATTTGAATGCAGT	2-10-2	cEt	115
481538	4844	4859	TGAAGTACACATTGGA	3-10-3	cEt	116
481763	4845	4858	GAAGTACACATTGG	2-10-2	cEt	117
481539	4860	4875	ATAAATTTTACACTA	3-10-3	cEt	118
481764	4861	4874	TAAATTTTACACT	2-10-2	cEt	119
481765	4869	4882	CAATAATATAAATT	2-10-2	cEt	120
481541	4934	4949	CTGGAAGTTAAAGTAG	3-10-3	cEt	121
481766	4935	4948	TGGAAGTTAAAGTA	2-10-2	cEt	122

Tabla 2

Oligonucleótidos antisentido quiméricos objetivados a STAT3 (SEQ ID NO: 2)					
Sitio de Inicio Humano	Sitio de Parada Humano	ISIS No	Secuencia	Química	SEQ ID NO
5701	5716		GTACTCTTTTCAGTGGT	e-e-e-d(10)-k-k-k	123
74784	74799		ATGCTTAGATTCTCCT	k-k-k-d(10)-e-e-e	124
74905	74920		AGCAGATCAAGTCCA	k-k-k-d(10)-e-e-e	125
G					
75423	75438		AGGTGTTCCCATACGC	k-k-k-d(10)-e-e-e	126
75424	75439		TAGGTGTTCCCATACG	k-k-k-d(10)-e-e-e	127
5701	5716		GTACTCTTTTCAGTGGT	k-k-k-d(10)-e-e-e	123
9878	9893		GGTTCCTCCTGTTGGC	k-k-k-d(10)-e-e-e	128
12361	12376		GGTTCCTCCTGTTGGC	k-k-k-d(10)-e-e-e	128

Oligonucleótidos antisentido quiméricos objetivados a STAT3 (SEQ ID NO: 2)					
Sitio de Inicio Humano	Sitio de Parada Humano	ISIS No	Secuencia	Química	SEQ ID NO
74783	74799	ATGCTTAGATTCTCCT	530020	e-e-k-d(10)-k-e-k-e	129
		T			

Ciertas terapias de combinación

5 En ciertas realizaciones, una o más composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento se coadministran con uno o más de otros agentes farmacéuticos. En ciertas realizaciones, dicho uno o más de otros agentes farmacéuticos se diseñan para tratar la misma enfermedad, trastorno, o afección como la una o más composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento. En ciertas realizaciones, dicho uno o más de otros agentes farmacéuticos se diseñan para tratar una enfermedad, trastorno, o afección diferente como una o más composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento. En ciertas realizaciones, dicho uno o más de otros agentes farmacéuticos se diseñan para tratar un efecto secundario no deseado de una o más composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento. En ciertas realizaciones, una o más composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento se coadministran con otro agente farmacéutico para tratar un efecto no deseado diferente del agente farmacéutico. En ciertas realizaciones, una o más composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento se coadministran con otro agente farmacéutico para producir un efecto combinacional. En ciertas realizaciones, una o más composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento se coadministran con otro agente farmacéutico para producir un efecto sinérgico.

10 En ciertas realizaciones, una o más composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento y uno o más de otros agentes farmacéuticos se administran al mismo tiempo. En ciertas realizaciones, una o más composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento y uno o más de otros agentes farmacéuticos se administran en diferentes veces. En ciertas realizaciones, una o más composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento y uno o más de otros agentes farmacéuticos se preparan juntos a una única formulación. En ciertas realizaciones, una o más composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento y uno o más de otros agentes farmacéuticos se preparan de forma separada. En ciertas realizaciones, uno o más de otros agentes farmacéuticos incluyen todo los ácidos trans retinoico, azacitidina, azatioprina, bleomicina, carboplatin, capecitabina, cisplatin, clorambucilo, ciclofosfamida, citarabina, daunorrubicina, docetaxel, doxilfluridina, doxorubicina, epirubicina, epotilona, etoposide, fluorouracilo, gemcitabina, hidroxiurea, idarubicina, imatinib, mecloretamina, mercaptopurina, metotrexato, mitoxantrona, oxaliplatin, paclitaxel, pemetrexed, teniposida, tioguanina, valrubicina, vinblastina, vincristina, vindesina, o vinorelbina. En ciertas realizaciones, uno o más de otros agentes farmacéuticos incluyen una combinación de ciclofosfamida, hidroxidanoorrubicina, oncovina (vincristina), prednisona o prednisolona (CHOP). En ciertas realizaciones, uno o más de otros agentes farmacéuticos incluyen una combinación de rituximab y CHOP (R-CHOP). En ciertas realizaciones, uno o más de otros agentes farmacéuticos incluyen otro oligonucleótido antisentido. En ciertas realizaciones, otro oligonucleótido antisentido es un segundo oligonucleótido antisentido STAT3.

20 En ciertas realizaciones, uno o más agentes farmacéuticos incluyen terapias objetivadas moleculares. En ciertas realizaciones, la terapia objetivada molecular es un inhibidor de EGFR, un inhibidor de mTOR, un inhibidor de HER2, o un inhibidor de VEGF/VEGFR. En ciertas realizaciones, los inhibidores de EGFR incluyen gefitinib, erlotinib, lapatinib, cetuximab, panitumumbo. En ciertas realizaciones, los inhibidores de mTOR incluyen everolimus y temsirolimus. En ciertas realizaciones, los inhibidores de HER2 incluyen trastuzumab y lapatinib. En ciertas realizaciones, los inhibidores de VEGF/VEGFR incluyen pazopanib, bevacizumab, sunitinib y sorafenib.

25 En ciertas realizaciones, una o más composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento se administran con terapia de radiación. En ciertas realizaciones, una o más composiciones farmacéuticas se administran al mismo tiempo como terapia de radiación. En ciertas realizaciones, una o más composiciones farmacéuticas se administran antes de la terapia de radiación. En ciertas realizaciones, una o más composiciones farmacéuticas se administran después de la terapia de radiación. En ciertas realizaciones, una o más composiciones farmacéuticas se administran en varios puntos de tiempo a lo largo de un régimen de terapia de radiación.

30 En ciertas realizaciones, la terapia de radiación es útil para inhibir el crecimiento de tumores. En ciertas realizaciones, la terapia de radiación es útil para aumentar la supervivencia global. En ciertas realizaciones, la terapia de radiación utilizada junto con la administración de uno o más productos farmacéuticos proporcionados en el presente documento es ventajosa en comparación con el uso de cualquiera de los dos tratamientos solo porque la terapia de radiación y la administración con uno o más productos farmacéuticos pueden limitarse para lograr una respuesta antiproliferativa efectiva con una toxicidad limitada.

35 En ciertos casos, un médico diseña un régimen de terapia que incluye tanto la terapia de radiación como la administración de una o más composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento. En ciertos casos, un médico diseña un régimen de terapia que incluye terapia de radiación, la administración de una o más composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento y la administración de uno o más agentes quimioterapéuticos.

55 Ejemplos

Divulgación no limitante

Si bien ciertos compuestos, composiciones y métodos descritos en el presente documento se han descrito con especificidad de acuerdo con ciertas realizaciones, el siguiente ejemplo 1 solo sirve para ilustrar ciertas realizaciones descritas en el presente documento y no pretenden limitar las mismas.

5 Ejemplo 1: Fase 1, estudio abierto, para el tratamiento de pacientes con linfoma avanzado de células B con un oligonucleótido antisentido STAT3

Se estudió el efecto de la infusión intravenosa del oligonucleótido antisentido STAT3, ISIS 481464, en pacientes con linfomas de células B avanzados. Los pacientes con linfomas difusos de células B grandes (DLBCL) se reclutaron para este estudio.

10 Los criterios para la inclusión del paciente con respecto a su estado tumoral fueron que los tumores deberían recaer o ser refractarios a por lo menos una terapia sistémica anticancerígena previa y/o para la cual no existe una terapia estándar; que su enfermedad debe ser medible o evaluable, de acuerdo con la versión 1.1 de RECIST para tumores sólidos, o de acuerdo International Workshop Response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphoma for NHL tumors (Cheson, B.D. et al., J. Clin. Oncol. 1999, 17: 1244; Cheson, B.D. et al., J. Clin. Oncol. 2007, 25(5):579-86), o de acuerdo con los criterios apropiados para otros cánceres avanzados. RECIST (Criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos) es un conjunto de directrices aceptadas internacionalmente que se utiliza en ensayos clínicos para la enfermedad de tumores sólidos.

20 Un paciente que cumple los criterios anteriores es una mujer de 63 años con DLBCL designada en este documento como Paciente # 1001. Antes de comenzar la terapia, el Paciente # 1001 mostró múltiples áreas de adenopatía hipermetabólica, tanto por encima como por debajo del diafragma, incluyendo las regiones supraclavicular, paratraqueal izquierda, mamaria interna derecha, pericárdica, intramamaria izquierda, prehepática, retroperitoneal y mesentérica. Adicionalmente, el paciente sufría de fatiga, náuseas, sudores nocturnos, dificultad para respirar por el esfuerzo y neuropatía periférica. El paciente también observó 5-6 días de plenitud abdominal del lado derecho y dolor asociado. La terapia con el paciente comenzó con un periodo de tratamiento que comprende la administración durante una primera fase de 3 dosis de carga de ISIS 481464: una infusión intravenosa de 3 horas de 2 mg/kg de peso corporal ideal de ISIS 481464 administrada los días 1, 3 y 5 del ciclo 0. El peso corporal ideal se determinó utilizando la fórmula de Devine (Pai, M. P. y Paloucek, F. P. Ann. Pharmacol. 2000. 34: 1066-1069): para hombres (en kg) = $50 + 2.3$ kg/pulgada sobre 5 pies; para mujeres (en kg) = $45.5 + 2.3$ kg/pulgada sobre 5 pies. El tratamiento se continuó en una segunda fase mediante administraciones una vez a la semana (Ciclo 1 y posteriores) de 2 mg/kg de peso corporal ideal de ISIS 481464 hasta que ocurrió la progresión de la enfermedad, una toxicidad inaceptable o la interrupción del paciente por cualquier otro motivo. Las evaluaciones de la enfermedad se realizaron al final de los ciclos pares.

30 Las lesiones tumorales se evaluaron en cada ciclo par, comenzando con el ciclo 2, día 15, mediante tomografía por emisión de positrones (PET). De acuerdo con las pautas de RECIST, se logra una respuesta completa del tumor cuando todas las lesiones objetivo han desaparecido. La respuesta parcial se logra cuando la suma de los diámetros de todas las lesiones tumorales se reduce por lo menos en un 30% en comparación con la suma de los diámetros de las lesiones tumorales en la predosis. La suma de los diámetros de la lesión, si corresponde, se calculó, según las pautas RECIST (Eisenhauer, E. A. et al., Eur. J. Cancer 45: 228-247, 2009).

Después de 28 días de tratamiento con ISIS 481464, el paciente reportó fatiga y sudores nocturnos reducidos, y estaba tolerando bien el tratamiento.

40 Después de 49 días de tratamiento con ISIS 481464, se realizó una exploración PET y reveló una reducción del 55% en el tamaño del tumor. Los tumores se redujeron en todos los compartimentos, pero más notablemente, en las regiones supraclavicular, paratraqueal, pericárdica y mesentérica.

Después de 91 días de tratamiento con ISIS 481464, el Paciente # 1001 tuvo una segunda exploración PET y se encontró que la respuesta parcial observada en la primera exploración se mantuvo a una reducción del 55% en el tamaño del tumor.

45 Después de 133 días de tratamiento con ISIS 481464, el paciente # 1001 tuvo una tercera exploración PET y se encontró que la respuesta parcial se mantenía a una reducción del 55% en el tamaño del tumor.

Después de 162 días de tratamiento con ISIS 481464, el tratamiento adicional se detuvo durante un mes durante el cual el paciente # 1001 tuvo una cuarta exploración PET y la respuesta parcial se mantuvo con una reducción del 55% en el tamaño del tumor. El paciente # 1001 está programado para exploraciones adicionales.

50 Ejemplo 2 (que no ilustra la invención): Estudio de fase 1, etiqueta abierta, para tratar a un paciente con carcinoma hepatocelular avanzado/metastásico con un oligonucleótido antisentido STAT3

El efecto de la infusión intravenosa del oligonucleótido antisentido STAT3, ISIS 481464, en pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado/metastásico se está estudiando en un ensayo clínico en curso.

55 En el estudio descrito en este protocolo, se administrará AZD9150 a pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado/metastásico a una dosis inicial de 1 mg/kg por vía intravenosa 3 veces durante la semana 1 seguida de 1 vez por semana y la intensidad de la dosis aumentará o disminuirá en cohortes subsiguientes a través de la modificación de la dosis unitaria administrada y/o el intervalo de administración para determinar una dosis máxima tolerada y la dosis recomendada de fase II en pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado/metastásico (HCC).

ES 2 718 082 T3

Después de la fase de aumento de la dosis del estudio, los pacientes adicionales se inscribirán en una fase de expansión de la dosis para explorar más a fondo la seguridad, la tolerabilidad, la farmacocinética y la actividad biológica a las dosis/programas seleccionados. Los pacientes incluidos en el estudio tienen una recaída, son refractarios, intolerantes o tienen pocas probabilidades de beneficiarse de la terapia sistémica de primera línea (sorafenib).

- 5 Hasta la fecha, se han completado las cohortes de 1 mg/kg y 1.5 mg/kg. De la cohorte de 1 mg/kg, 4 pacientes permanecen en estudio con enfermedad estable por más de 3 meses. También se ha observado enfermedad estable en una cohorte de 1.5 mg/kg. Estos pacientes y los pacientes futuros serán monitorizados para determinar la actividad clínica a medida que progresa el ensayo.

Listado de secuencias

10 <110> ISIS Pharmaceuticals Inc.

<120> TRATAMIENTO CONTRA EL CÁNCER

<130> BIOL0216US.L2

<160> 129

<170> FastSEQ para Windows Versión 4.0

15 <210> 1

<211> 4978

<212> ADN

<213> Homo sapiens

20 <400> 1

```

ggtttccgga gctgcggcgg cgcagactgg gagggggagc cgggggttcc gacgtcgcag 60
ccgaggggaac aagccccaac cggatcctgg acaggcaccc cggcttggcg ctgtctctcc 120
ccctcggctc ggagaggccc ttcggcctga gggagcctcg cggcccgctc cgggcacacg 180
cgcagccccg gcctctcggc ctctgcccga gaaacagttg ggaccctga ttttagcagg 240
atggcccaat ggaatcagct acagcagctt gacacacggg acctggagca gctccatcag 300
ctctacagtg acagcttccc aatggagctg cggcagtttc tggccccttg gattgagagt 360
caagattggg catatgcccg cagcaagaa tcacatgcca ctttgggtgt tcataatctc 420
ctgggagaga ttgaccagca gtatagccgc ttctgcaag agtcgaatgt tctctatcag 480
cacaatctag gaagaatcaa gcagtttctt cagagcaggt atcttgagaa gccaatggag 540
attgcccgga ttgtggcccg gtgcctgtgg gaagaatcac gccttctaca gactgcagcc 600
actgcccggc agcaaggggg ccaggccaac caccocacag cagccgtggt gacggagaag 660
cagcagatgc tggagcagca ccttcaggat gtccggaaga gagtgcagga tctagaacag 720
aaaatgaaag tggtagagaa tctccaggat gactttgatt tcaactataa aaccctcaag 780
agtcaaggag acatcaaga tctgaatgga aacaaccagt cagtgaccag gcagaagatg 840
cagcagctgg aacagatgct cactgcgctg gaccagatgc ggagaagcat cgtgagtggag 900
ctggcggggc tttgtcagc gatggagtac gtgcagaaaa ctctcacgga cgaggagctg 960
gctgactgga agaggcggca acagattgcc tgcattggag gcccgcccaa catctgccta 1020
gatcggctag aaaactggat aacgtcatta gcagaatctc aacttcagac ccgtcaacaa 1080
attaagaaac tggaggagtt gcagcaaaaa gtttctctaca aaggggacct cattgtacag 1140
caccggccga tgctggagga gagaatcgtg gagctgttta gaaacttaat gaaaagtgcc 1200
tttgtggtgg agcggcagcc ctgcatgcc atgcatcctg accggccctt cgtcatcaag 1260
accggcgtcc agttcaactac taaagtcagg ttgctggtca aattccctga gttgaattat 1320
cagcttaaaa ttaaagtgtg cattgacaaa gactctgggg acgttgacagc tctcagagga 1380
tccccgaaat ttaacattct gggcacaaa acaaaaagtg tgaacatgga agaatccaac 1440
aacggcagcc tctctgcaga attcaaacac ttgaccctga gggagcagag atgtgggaat 1500
gggggcccag ccaattgtga tgcttccctg attgtgactg aggagctgca cctgatcacc 1560
tttgagaccg aggtgtatca ccaaggcctc aagattgacc tagagacca ctccctgcca 1620
gttggtggtg tctccaacat ctgtcagatg ccaaatgcct gggcgtccat cctgtggtac 1680
aacatgctga ccaacaatcc caagaatgta aacttttita ccaagccccc aattggaacc 1740
tgggatcaag tggccgaggt cctgagctgg cagttctcct ccaccaccaa gcgaggactg 1800
agcatcgagc agctgactac actgcccagag aaactcttg gacctggtgt gaattattca 1860
gggtgtcaga tcacatgggc taaattttgc aaagaaaaca tggctggcaa gggcttctcc 1920
ttctgggtct ggctggacaa tatcattgac cttgtgaaaa agtacatcct ggcccttttg 1980
aacgaagggt acatcatggg ctttatcagt aaggagcggg agcgggccat cttgagcact 2040
aagcctccag gcaccttctt gctaagattc agtgaagca gcaaagaagg aggcgtcact 2100
ttcacttggg tggagaagga catcagcggg aagaccaga tccagtcctt ggaaccatac 2160
acaaagcagc agctgaacaa catgtcattt gctgaaatca tcatgggcta taagatcatg 2220
gatgctacca atatcctggt gtctccactg gtctatctct atcctgacat tcccaaggag 2280
gaggcattcg gaaagtattg tcggccagag agccaaggagc atcctgaagc tgaccagggt 2340
agcgtgccc catacctgaa gaccaagttt atctgtgtga caccaacgac ctgcagcaat 2400
accattgacc tgccgatgtc cccccgact ttagattcat tgatgcagtt tggaaataat 2460
ggtgaagggt ctgaacctc agcaggaggg cagtttgagt cctcacctt tgacatggag 2520
ttgacctcgg agtgcgctac ctccccatg tgaggagctg agaacggaag ctgcagaaa 2580
atacagactga ggcgcctacc tgcattctgc caccctcac acagccaaac cccagatcat 2640

```

ES 2 718 082 T3

ctgaaactac taactttgtg gttccagatt ttttttaatc tctacttct gctatctttg 2700
 agcaatctgg gcacttttaa aaatagagaa atgagtgaat gtgggtgatc tgcttttacc 2760
 taaatgcaaa taaggatgtg ttctctgaga cccatgatca ggggatgtgg cgggggggtg 2820
 ctgaggggag aaaaaggaaa tgtcttgtgt tgttttgttc cctgcccctc ctttctcagc 2880
 agctttttgt tattgttgtt gttgttctta gacaagtgcc tctgtgtgcc tgcggcatcc 2940
 ttctgcctgt ttctgtaagc aaatgccaca ggccacctat agctacatac tctgtgcatt 3000
 gcacttttta accttgtctg catccaaaata gaagatagga ctatctaagc cctaggtttc 3060
 tttttaaatt aagaataaat aacaattaaa gggcaaaaaa cactgtatca gcatagcctt 3120
 tctgtattta agaaaactta gcagccgggc atgggtggctc acgcctgtaa tcccagcact 3180
 ttgggaggcc gagcgggatc ataaggtcag gagatcaaga ccatcctggc taacacgggtg 3240
 aaaccccgtc tctactaaaa gtacaaaaaa ttagtgggtg gtgggtgggg ggcctctgtg 3300
 tcccagctac tcgggagggt gaggcaggag aatcgcttga acctgagagg cggaggttgc 3360
 agtgagccaa aattgcacca ctgcaactg cactccatcc tgggcgacag tctgagactc 3420
 tgtctcaaaa aaaaaaaaaa aaaaagaaa cttcagttaa cagcctcctt ggtgctttaa 3480
 gcattcagct tccttcaggc tggtaattta tataatccct gaaacgggct tcagggtcaa 3540
 ccttaagact atctgaagct gcaacctggc ctttgggtgt gaaataggaa ggtttaagga 3600
 gaatctaagc attttagact tttttttata aatagactta ttttcccttg taatgtattg 3660
 gccttttagt gagtaaggct gggcagaggg tgcttacaac cttgactccc tttctccctg 3720
 gacttgatct gctgtttcag aggctagggt gtttctgtgg gtgccttacc agggctggga 3780
 tacttctgat tctggcttcc ttctgcccc accctcccga ccccagtcct cctgatcctg 3840
 ctagaggcat gtctccttgc gtgtctaaag gtccctcatc ctgtttgttt taggaatcct 3900
 ggtctcagga cctcatggaa gaagaggggg agagagttac aggttggaca tgatgcacac 3960
 tatggggccc cagcgacgtg tctggttgag ctccaggaat atggttctta gccagtttct 4020
 tggtgataac cagtggcact tgtaatggcg tcttcattca gttcatgcag ggcaaaggct 4080
 tactgataaa cttgagctcg ccctcgtatg aggggtgata cctggcctcc ctctgaggct 4140
 ggtgactcct ccctgctggg gccccacagg tgaggcagaa cagctagagg gcctccccgc 4200
 ctgcccgcct tggctggctg gctcgcctct cctgtgcgta tgggaacacc tagcacgtgc 4260
 tggatgggct gcctctgact cagagcactg gccggatttg gcaactcaaa accaccttgc 4320
 ctcagctgat cagagtttct gtggaattct gtttgtttaa tcaaattagc tggctctctga 4380
 attaaggggg agacgacctt ctctaaagatg aacagggttc gccccagtcct tctgctctgg 4440
 agacagttga tgtgtcatgc agagctctta cttctccagc aacactcttc agtacataat 4500
 aagcttaact gataaacaga atatttagaa aggtgagact tgggcttacc attgggttta 4560
 aatcataggg acctagggcg aggggttcagg gcttctctgg agcagatatt gtcaagttca 4620
 tggccttagg tagcatgtat ctggtcttaa ctctgattgt agcaaaagtt ctgagaggag 4680
 ctgagccctg ttgtggccca ttaaagaaca gggctcctcag gccctgcccg cttcctgtcc 4740
 actgccccct ccccatcccc agcccagccg agggaatccc gtgggttget tacctaccta 4800
 taaggtgggt tataagctgc tgtcctggcc actgcattca aattccaatg tgtacttcat 4860
 agtgtaaaaa tttatattat tgtgaggttt tttgtctttt tttttttttt ttttttttgg 4920
 tatattgctg tatctacttt aacttcaga aataaacggtt atataggaac cgtaaaaa 4978

<210> 2

<211> 79001

<212> ADN

5 <213> Homo sapiens

<400> 2

ataaaaatta aaaacctgta tagtatcagc acatacacag aaatcactcc attatgcaaa 60
 gttcatcctc tattatgaaa ggcaaaatgt ctacatttcc tatcaaccac tggcttcaat 120
 tcagtaaaac ttgcatacca agtaggcaag gtggaaaaga aaaaggcaga acatttcatg 180
 tatttcaatt cagacgcata aaaaatgtcaa gccctacacg ttatcagctt tcgtatacac 240
 cgtcttctgc attcgcctgt acgggccaat gggctagctg gtcggcggtt gatgcttga 300
 gtgatggaac gtagtacggg gttaaattcca ctaccctctc cccacgcact ctagttaata 360
 ctctatttcc acgtcatggt tccgggtgtg tgtgtcctg ctcacgcaga aactgaagtt 420
 caaagcaggc ggagtcaacc atgttctttt tgttgcctcc agaaccat tcaggagttg 480
 ggtccccaga ggatctggag atacctggg actatctaac tagctgattc cgcgctggta 540
 agaggctctc aaacctcgcca ccacgtggtg ccaagggcgg ggaaaaggga gagcggcgag 600
 gagggagctg tatcaggggc atttaaagtg ccttgacgtc acgcactgcc aggaactcag 660
 ctgagtttcc agcaggacat tccggtcatc ttccctccct cccccgggc ttctgtgccc 720
 aagtccctgg ctcttccctc gctgtggcgg agggaggagc accgaactgt cggaacagcc 780
 agcacagggc cgtatcagtc tcctcttggc tccgcccctt ctctagctg ctctcctcat 840
 tggtcagtgg gcggggcttc ggctgtaccg cacacgcact gggacctctg ggtggccgaa 900
 cgagctggcc tttcatgaat tatgcatgac ggcgtgcctc ggccaggctg gggctgggag 960
 aggattggct gaaggggctg taattcagcg gtttcgggag ctgcggcggc gcagactggg 1020

ES 2 718 082 T3

aggggggagcc ggggggttccg acgtcgcagc cgaggggaaca agccccaacc ggatcctgga 1080
 caggcaccccc ggcttggcgc tgtctctccc cctcggctcg gagagggcct tcggcctgag 1140
 ggagcctcgc cgcccgtccc cggcacacgc gcagccccgg cctctcggcc tctgcccggag 1200
 aaacaggtga agggggtgca ggttggggcc gttggggagg cctggggacc cgggggctcc 1260
 gcagcggcag ggggcctctg ggaccttggg gatgttgtga tggacgctgc agtggggccg 1320
 ggagagatga agagacgcgg agggctcggc tgaggggaaga ctcttcggga tgacaggagc 1380
 gggcctcggg agggactcgg ggcgctggag ggaagtttcg ttcttcggag aaacagaacg 1440
 cgctcgaggg ggcaccgtgg ggcgagggcg cactcggttg cggcggcagg agtgagggac 1500
 agtccccga tttcctgctc cctggggccc tggggacgtt ccggccaccg gagcgactgt 1560
 cacgcccagc gggatcaccc gcgcgagtg ggggtcggaa agcgcctcct ccccgcccg 1620
 tcggcggctc ccgctgagcc acttcctccg cttgcctgt tcccgtcct tcaggagaca 1680
 gctgtgcctt tttggaggca ggaatagtg tgtctgtcgc ctgcagcctt acgggctggc 1740
 tggctcgtggg taggctttat tgcataagaa tcaagtttcc tgtagggaaa ttgacagacc 1800
 cgtactcttt ctaaattccc tgcgcatctt ttctaggtta aattatgctc cccccacgtc 1860
 cccgccttgt aaaaaagaga aaaaaagaca aaataaaatc cccatcaacc cgtcaagcca 1920
 gctctagaga gagaataaa cctcttgaca ttgtcctttt ccaaatacct ggtaaagtgc 1980
 gccagaagat aaataattga gccattgcat ttactggatt gtggtggttc ttaattgcat 2040
 aggacggaat gaaccaattg agagtgggag ttttctgtct cagagccaag atcttgggta 2100
 aatgcagagg agagggaaac aagaacagcc tggccttgaa aaaaccatgt gtgcaaactt 2160
 tacatgcatt tggggggtgt ggttgcaact aagttaacaa gattcaaac gtcgcccag 2220
 ttggtatctt catgtttgtt acacatcact ctgtgccata tcaggtcgtt gtttaagtgt 2280
 gtgacaaaaa cagtggttag tcattttttt aattaaat gtgtatagt tgtacctgct 2340
 ggtcttactg tatgtgcaac taaaagttta catagtctgt gtatgggttg taaatttttg 2400
 gctggtgtg ctgataaagc attgggcttg aataaagcaa agcagaaaat catctcaatc 2460
 ttttatatgt ggttttagac tgtgttatga cttggttcag ccagttttct atcttatttt 2520
 atattaaata tgtctgtgtt ctctgagtca gcacatttat ttccttatta catgtccag 2580
 acaggagtgc tagcccagtt tttgttcagt ttgcacagt ggtggggaa acaagtctgg 2640
 aatttaaaaa aaaatgtttt agaggttggg gccttgattt tagtctctat attagcacat 2700
 ccatcacaaa gaaccattag taaattcatg aatcttttgt tttttatgta gttcatttga 2760
 gaagaataat cactagaaa tatccacagt gccagcatg gtggtgcaca cctctgatcc 2820
 cagctaattg aaggctgagg tgggaggatt ccttgagtc aggagttgag tctggtctgg 2880
 gcaacatggt gagaggccag gaattgggtc tagagtctag tctaagcacc ataagagaa 2940
 cccatcttta agaaaagaa gaaagaaaag aggaagaaag gaaagaaaa gaaatacca 3000
 cagcacagtt atgaattaac ccacaagga cttgtgaggt ggttagttca cataacaatt 3060
 accctaatat cgtagataag aaaattgagg ccaaaggatc aagacacttg gccaacgcag 3120
 cagagtgcc a tagtgggtga atttgtgcct ccttctgtat attttgtgaa aagtatcagt 3180
 gaaattcttt ttttttttt ttttgagtca gactctgtct ctggtgcca ggctagagt 3240
 cagtggcgca atcttggctc actgcaacct ctgcctcctg ggttcaagcg attctcctgc 3300
 ctcagcctcc caagtagctg ggactacagg cgtgcgccac cagcoccagc taatttttgt 3360
 atttttagta gagaccgggg ttttaccata ttggccagcc tggcttgaa ctcctgacct 3420
 tgtgatttgc ccacctctat ctcccaaagt gctgggatta caggtgtgag ccaccgcgcc 3480
 cagtcaagtat cagtgaatt tctaacatata tctgaacagt aaaataaccac caataggctg 3540
 aaagaactca tgggaggtaa atattcaata aacaggtgaa aaaagaaata caaatggagc 3600
 ttgcttagat tatttttcta attgctatgt ctaacttggg aagtgaggaa ctgttttttg 3660
 tcagcataat ttaccatcag aatttagcta tttactaatg aaaagaaata ctaactag 3720
 tttgttttag attaaggaca gtcatgacct aaatgtcatt taaaccagag tgcatgtgg 3780
 cttgatcagt ggtcatttct gtctctagaa agttgottta acttctctgc ctctaogt 3840
 ctcttgacat tcagatatga ggtggggtag aggtgggtgac caactttcca gacgcctgag 3900
 tccaaacctt cttagcttat ggttttctta ggtgatgtgc aaatcaacaa atatatact 3960
 ttttttttt ttttttgagt tggagttgca ctctatcacc caggctggag tgcaagtggca 4020
 tgatcgtggc tcactgcaac ctctcctcc cgggttcaag tgatctctgc acctcagcct 4080
 cctgagtagc tgggattaca ggtgcccggc actacgccc gctaattttt gtatttttag 4140
 tagagataag gtttcaactat attgaccagg ctggtctcaa actcctgacc tcaagagatc 4200
 tgcccacctc agcctcccaa agtgcctggg ttacaggcgt gaaccacctt gcctggccaa 4260
 catatatata ccttttgcaa ctttgtcaga gttgctatga agaataagtt gtatcttgtt 4320
 cacagaaat cagctctact gggggagctg ataaatgtt taaccatcca atgtaacatg 4380
 ttgtcatcaa agagatggtg agactttaca cttgtgctaa caaggtagct gttctacata 4440
 aaagaacata cagtacagat gtagaacttt tctgttatca tagaacgttc tattggacag 4500
 tgctaggctg aatgctacag atcttcagag aaaggagagg ttatgaggcc tggagttgtc 4560
 tagaaagtct ttttgccaaa gagggatttc aactgggtcc caaataatgg gtggaatttg 4620
 ataggtgtaa agaatttgcg gtggtttatg cctgtaatcc cagcactttg ggaggctgag 4680
 gcaggaggat tgcttgagcc caggagtttg agaccagctt gggcaacgtg gtaaaactcc 4740
 ctctccccta aaaaataaaaa aaattagcca ggcctggtg cgtggacctg tagtcccagc 4800

ES 2 718 082 T3

tactggtgag actaaggctg gaggatcacc caagccccgg ggggtaaggc tgcagtgagc 4860
 cgatgacccc ccaccgcact ccagcctggg tgacagagtg agaccctgtc tccaaaaaaa 4920
 aaaaaaattc ctggtagccc ggtagactag gagggttaagt aggggagaag tgattactta 4980
 caaaaagacat tgaatacagc accaaggaat ttcagttctg ttcttttcta ggggaagcct 5040
 ttaaaaacttt cggggcgccg ggcgcggtgg ctcacgcctg taatcccagc actttgggag 5100
 gcccagacgc gcggtacacg aggcacaggag atcgagacca tcctggctaa cacggtgaaa 5160
 ccccactctct actaaaaata caaaaaaaag tagccgggcg ttgtggcggg cgtctgtagt 5220
 cccagctact cgggaggctg aggcaggaga agagcgtgaa ctcgggaggc ggagcctgca 5280
 gtgagccgat atcgcaccac tgcactccag cctggcgac agagcgagac tccgtctcaa 5340
 aaaaaaaaaa aataaataaa taaataaata aataaaactt tggagccgaa gcactgatgt 5400
 ttaatcatag agtgcttact atgtgttagg cacagcctg attgctgat gctggttaat 5460
 ttgtacaaag taaatcagtg catatgccct ctgccctagg ggagttatta actggagtct 5520
 gacattgtac aaaggtaggt atcctgacta gtttgatttg gtactttggg tgaaaaaagt 5580
 atagtgtgct taagtgcaga agtgtttttt gaggatthtt gattggatac aaaccaccac 5640
 tcatatttta tgtctttggc acttaaaaaat ttcaccataa cttttgagtc atttataaaa 5700
 accactgaaa gagtacttga gggacatccc cgaatcctga agaacttctg gtgttctgga 5760
 gcagcctcag tgagatccag gaggatggca ttgctgggct ggcccagccc ttattgatta 5820
 ttggtgtaaag aattaatatg gtggttatat actctttggt agacaccttg gcttacaaga 5880
 cgtaagcgtg aagtgtagtg agccttagtc agtatggcca catggtcctt tggtggtaaa 5940
 ttgtttgaga tgcctccagt ttttaaaagg agtagcatat cgggcccagga gcagtggctc 6000
 atgcctataa tcccagcact ttggaaggcc gaggcaagag gattgcttga gccacaggag 6060
 tcaagaccag cctgggcaac atagtggagc cactttgtht ctttaaaaaa aaaaaaaagg 6120
 caaaaacagc ctggcctagg tggctgatgc ctgtaatccc agcgtcttgt gaggcagagg 6180
 tgagcggatc acttgaggtc aggagtttga gaccagcctg gccaacatgg taaaaccctg 6240
 tctctactaa aatacaaaaa attagccagg tgtgtggca cacgcctgta gttccagcta 6300
 ctctggaggc tgagccagga gaattgcttg aacctgggag gtggaggctg cagtggagca 6360
 agatcctgcc ctgctcactc agactggggg acagagttag acattctgac agtgctacac 6420
 tgaatgctac atgtcttcag aggaaggaga ggttatgagg cctgggaata acatatggaa 6480
 gaatgaatth ctggtatggt cagtctcat ttgtcatgth aggtactg ctcaactctac 6540
 ccagcgggtt ttggtggctg atgcctgtaa ttcacgact ttgggaggct tggggggat 6600
 cagaggtca ggagatcgag acctcctgg ctaaacaggt gaaactcgc ctctactaaa 6660
 aatacaaaaa attagcccag cgtggtggca gacgcctgta gtcccagcta ctcaggaggc 6720
 tgaggcagga gaatggcatg agtcctggag gcggagcttg cagtggagct agatcgtgcc 6780
 actgcactcc agcctgggca acagagtgg actccatctc aaaaaaaaaa gaaaaaaaaa 6840
 aggattaccg caactcttha attcagatca gcaaacatgt tgagagccag gtattgctc 6900
 aggcaggatc caaggataat gaaatattgt cctgtttcat gaaactggag atgttgcagg 6960
 gaccgaggtg tgtgctatgc cagtatggaa gtaggacagg ggagacgaca gggcagtgag 7020
 tggttcaaga ctctggctct gaagtcaaac agatctggga ctgaatcctg gatctgccac 7080
 ttctagtca gaatctgagc ctctatthtc ttatctgtaa aagaagatta taacagtgct 7140
 tatctgttag gtactgthga cgattcaata agataatgtg gataaaatgc ttagcatagt 7200
 gcctggcaca tagtaagagc tcggtaaatc taagthctta ctaaatatcc aagaaaagag 7260
 attaatctt ttcaaggagt agagaagatg atcattattg aggggcttha tcagatggga 7320
 acacctgaat agggthttat aggatgaata ggaattctth ccacgaagt gcggtacaaa 7380
 aagttgcatt caaggctgaa ggaacatgag ggtgcagagg cttaaaacag ccttgtgtgt 7440
 tcaggagctc ataagtagaa gthcttaatt taggagaact aaaccaagg gaaaggaggc 7500
 caaggaaacca cagthcttat cctthttctg ttaataattg ggttaaatg tcattaaaa 7560
 aagthattth gthctththa gaaaagthaa aacatgctat tataaaaaa aagacttgta 7620
 ggaatataaa atgtgtgtht tacatgtatc ctgthaatg acttgcttht attcagatth 7680
 thtgacgccc thtctgthta ccagthtatc ttggagacat atthattcca aattccttht 7740
 thttthttth thtgagatg agtctcgctc tgtcgcccag gctggagtgc agtggcgcta 7800
 tcttggtcctc ttgcaagctc cgcctcccgg gthcacgcca ctctcctgcc tcagcctccc 7860
 gagttagctg gactacaggc gcccgccacc acgcccagct aatgthttth thtttatatt 7920
 thtagtagcg acaggtthtc accgtgthag ccagatggt ctcaatctc tcacattgtg 7980
 atccgcctgc ctcgccctcc caaagtgtg ggattacagg cgtgagccag cacgcctggc 8040
 cttccaaatt cthtttaaca gcctagcaaa agaataataa ggaaggtaaa tctgccccta 8100
 caagaaaata atgcttcgac gatccggctt tccttctgct tacccccagc cataagaata 8160
 aatgaccttg ctcatcactg aaatthttacc tgacctthga atthttact gcgtcagcca 8220
 aagaacttat atthtgagta thcttaaggt gattgctatt gtagthttga aacacttgg 8280
 ttggtatgtht gagggtthca ttggtccaaag thactatagc agthaaaaga ttggactatc 8340
 aggtcagacc tathggctt taatcccag thctgctctc cttagacctt gggcctgtg 8400
 thttcacttc thctgthttc agthtctctg tccacaattg tgaaaacgag gtccacttgt 8460
 agagtaattg agaggatgaa gcaagatgat gcatatcaag tactthtgc 8520
 agacaggtaa cattcaagtg ctaataatha ctattattac taththttth ttgagacag 8580

ES 2 718 082 T3

ttctcactct gtcacctagc ctggagtgca gcggtgagat cacagctcat gacagccttg 8640
 acctcctagc ctcaagtgat cctcctgcct cagccttcgg gtagctggg gctacagctg 8700
 tgtgctacca ccctcagcta attttctaata ttttttgagt caggatctcg tcacgttgcc 8760
 taggctgaat tactcttatt aaaaactata atatacaggcc gagtgcggtg gctcacgcct 8820
 gtaatccag cactttggga ggccaaggcg ggtggatcac ctgaggtcag gatttcaaga 8880
 ccagcctgcc caacagagtg agaccccccc cgtctctact aaaaataata aaattagcca 8940
 gttgtgggtg tgggcacctg taatcccage tactcgggag gctgaggcag gataatcgct 9000
 tgaaccgggg aggcggaggt tgcggtgaac cgagatcgtg ccactgcact acagcctggg 9060
 tgacagagtg agactctgtc tcaaaaaaac cgaaaaacaa aaagcataat tagggtggtg 9120
 acgcttatac ataggggcag gtggaataaaa acataattag gaggctgggc atggtggtc 9180
 acgctgtaa ttccagcact ttgggagcc gaggcgggtc aggagttcaa gaccagcctg 9240
 cccaacatag tgagaccctg tctctactaa aaatataaaa tttagcctgt tgtggtggcg 9300
 ggtgcctgta gtcccagcta cccgggagge tgaggcagga gaattgcttt tgaaccagg 9360
 aggtgggggt tgcaagtgagc tgagatcgcg ccgctgcact ccagcctggg agacagagca 9420
 agactccgtc acaaaaaaaa aaaacaaaaa actgtcatat caaaaactaa actaaaatgg 9480
 taatatctgt tagatattac aaagtcagge aaattatgat tcatggcagc cactaatgac 9540
 ccaaaggaga gaaagaataa ttagcagatt ctaacctaat gggaaaaaaa ctaaatgaa 9600
 agggatgggg gacttacatt ctgtagagg aaattgagge tgcataata aaggaatagg 9660
 taaggcaaac ttaaaattcc tgtttacaca aatgcccttc tgataaatct ctgcattgcc 9720
 cacagtccat gattacctct cccttatttt aagtaaatatt taacacatta aaaatggatt 9780
 accaccaag gaattgctcc cgaccagaa agtgcaggtg gtgttgaagg tttgagggga 9840
 agaggaatga tttagattgg ttgtgtctca ggaagaagcc aacaggagga accttatttt 9900
 gagtccaggt aagaaggtg gtagggagg gcacccggg gccaggtat gaagctggga 9960
 gctgattgct gcacattact cagctgaatt aaatgtgcc tcacatctgt gtgtgtgctg 10020
 acatgcaaat gtacatgtgt atgagttagt tggaggggta gaccttatt ttcctgtcct 10080
 gtaacctttc tttgcaact aatctgtatt cagaacagtg ttgcagttaa gaaccacca 10140
 gcttgtccat gaaacaggtt ctctcaccoc atctcccag ttttagagaa ggcaggaaag 10200
 aaaaggcagt gcttttcttt tttcctggcc gtatgcgggg caggaagaag ccagcagagc 10260
 ttgaaagaga aagtaaacct tctgggaaat aaacggcttg gcttccctat tgtggaggag 10320
 gagtgcfaat tattaggggg atgtttgggt agtttttcta gaagccattt ctgaaaactg 10380
 atttggatta gtgaaggtaa gcccaattta ggaaaaccct gccagctctg gtgtcagcca 10440
 cctgtttccc gctttgtttg attgatttga ttagtgttg gtattctgac ctctcatttt 10500
 tattacaaga gttggaatc ttgagctga actgagcac ctgctcggg gaaagcttc 10560
 taaaatgcat gttttttcac atttttctc atgttcattt tgttttctt tttagcaaac 10620
 actttttctg acagaatcta aaagcattag acttttctg tttcccctt ctctcccac 10680
 aatgtaatct tgaaaacca aatgtagct gtgtaatta cctctcccgt aaaccaaca 10740
 aagtgcataa ttgcattgag tttagcattga aatagtcggc ctttgaattt ttttctact 10800
 gtggtttaga cataataaat atttcatctc agactgactt tctcgacaaa tcagttttgc 10860
 atttgggcct cttttcatca gtatgtttag gaaagcaca ttattgaaa cattaacca 10920
 aatgaaacat aattaggagg ccgggagcga tggctcacgc ctgtaatccc agcactttgg 10980
 gagaccaagg catgtggatt gcttgaggtc aggagttcaa gaccatcctt gccgacttgg 11040
 tgaatcctg ttttactga aaatacaaaa aactagctgg gtgtggtgac gcgtgcctgt 11100
 aatcccagct actctggagg ctaaagcaag agaatcgctt gaacctggga ggcagaggtt 11160
 gcagtgagtc gagatcgtgc cactgcactc cagcctgggc aacagagact ccgtctcaa 11220
 caacaaaaaa aacaaaaaca agcataatta ggtggtaac gcttatacat aggggcagg 11280
 ggaataattg aagcattctg gagccagaaa taatcaactg attaagaata atctggctgg 11340
 gtgcgggtggc tcacgcctgt aatcccagct actcaggagg ctgaggcagg agaatcgctt 11400
 gaacctggga ggtggagggt gcagtgagcc gagatcgccg cattgcactc cagcctgggc 11460
 tatggagcaa gactccatct caaaaaaaa aaaaaaaa atcctgtttc tgcagaaata 11520
 tcccagggtg cctgggtcag cagtgcacca tagattccac ggacgtttac cctaagtttt 11580
 ccaatgggag ttcatacctc tataccagat gagaatattt tctgagtaat gggaaatgaga 11640
 ttggagatgt aggttagaga agatccatag agtctttggg ttaaactttt tctctttgc 11700
 ctaggaaaga ttaatgctaa tcttaaccac agattttag taagaatgta tcagttttgt 11760
 cattcagttc tagactccag ttttctttat tgaataacca atattttaga gtaaattttg 11820
 aatgaaatca gtacaaaaga tatgtagtaa gtgaaagtt agtccgcacc ttatccttgg 11880
 gactctttcc cagggacagc tagttaccta ctatttatct ctctgagtt acttcatag 11940
 tatgcatgca aacatgttat tctctgggtg ttgttccttc catatatagc agcaaataca 12000
 ccaaactctg tattttgctt tttgtcactt tatcttagag aatactcaat gcaaatacat 12060
 gtgtatatac ctcatgttta aaaaatctac atagtaaaat tagccaggca tggtagtgtg 12120
 tgctgtaat cccagctact cgggaggctg tgggggaga atcacttcaa ccctgagatc 12180
 acaccactgg actccagcct gggccacaga gcaagattct gtctcaaaa acaaaaaaaa 12240
 aaacaaaaaa actacagagt agtattctag gctatgcata tcataaattt gatttcctaa 12300
 tgataggcat agatgatttg cctgggcggc aaattagcgt tggctgtgtc tcaggaagaa 12360

ES 2 718 082 T3

gccaacagga ggaaccttat tttgagtcag gttccaaaga cagaaacatt gtctgacatt 12420
tggtttttggg ctttatatgaa taaatctgta cacatatatt tttaatgttt taatcgtaat 12480
atgtatacta tttggaaatg tggcttttta gttaacagag tgcattgttt accccattgc 12540
acttaaacat taacttgggg ataattaaat gagtctgtca cttggacagg caggaattgt 12600
acccccaca aaccataaa ccgcaattt ttttttttg agacagagcc tcattctgtt 12660
gcccaggctg gagtgcagtg gtgcgatctg gcccactgt aaactcagcc tcccgggttc 12720
ccgcattctc atcactgagc cctcccaagt agctgggact acaggcgccc gtcacaatgc 12780
ccgctaatt ttttgtattt ttagtagagt cggggttca ccatgttagc caggatggtc 12840
tctatctcct gaccttgtga tccgcccgt tggcctccc aaagtgtggt aattacaggt 12900
gtgagccacc gcactggcc ggtttttttt ttttttttg agatggagtc ttgctctgtt 12960
gcccaggctg agtcaaatg catgatctcc gctcactgca acctccacct cccgggttca 13020
agtattcttc ctgctcagc ctctgagta gctgggacta caggcgtgtg ccaccacgca 13080
cagctaattt ttgtaathtt agtagagatg ggttttcatt aataatcatt aatattagac 13140
aactgtcaga ctcacagtgg tggatacaaa ctttctcaa ttctgatttt tactctaaag 13200
ctcaaathtt atcattggca acaaatattg tcagttgctt tcctgaaca gacagcttc 13260
cttctttcat ttttgagaaa atactgcca gtatcccagt tggttatca atcattcttt 13320
ctcttttttt ttttgagacg gagtctcact ctgtcaccga ggctggagtg cagtggcatg 13380
atctcggctc actgcaacct ccacctccca ggttccagca attctcctgc ctcagcctcc 13440
cgagttagct ggattacagc cagctagcagc cacacctggc taatttttgc atttttagta 13500
gagacagggg tttaccatgt tggccaggct gatcttgaac tctgacctc atgatatgoc 13560
cacctggccc tccc aaagtgt cttgggattac aggtgtgagc cattgcccgc ggtctctatta 13620
ttctttttct tctttctttt tttttttttt tttttgagat ggagtttctc tcttgggtgc 13680
cagctgggag tgcaatggcg cgatctcggc taccacaac ctccgctcc cgaattcaag 13740
tgattctctt gcctaagcct cccgagtagc tgggattaca ggcatgtgcc accacaccg 13800
tctagttttg ttttttatt agagatgggg gtttctccat gttggtcagg ctggctctga 13860
actcccaacc tcaggagatc tgcctgcctc agcctccca agtactggga ttacagtttt 13920
gagccacctg acccggtttg cttattattt ctttaaat taaaaataa taataaagg 13980
ggcatgaga gcgaagagt tgagaaagt tggctaaag gttttaacat aagaatccct 14040
gggttatttg cttaaaaaga agaaagaatc tatggatctg cctgagaggg tctgatgtag 14100
tttactctgg gtcattcctca caggcatagc agatattctg attcagatgg tcttgggtcc 14160
ttagtttgag aaatgtggct ttacaaggcc catagaatat aaagtctctt ttggattagt 14220
gaagtcatgt ccacagggtt tagaaaatgt ttttgtttta gagataaagg taagtggagg 14280
agttagacatg tagtgaatga gggaaaatgt tttagagatt tctttttatt ctgtttactc 14340
ttcttggtat tccagtaacct gaatattaag gatattttat gaagtcatga cattaccaga 14400
ttaatgttgg ttttgtttta aggtactttc tgaactgctg ggttaattcc tacagacgat 14460
tctggtaaag aatagccttt aagtttttaa agtgttgact tttttcagat gtcttaataa 14520
agttaacttc cagtatttac atgtaacgta tataaagctc tcattttcct ttattctcgt 14580
taattgtttg catacaaat tcaaggga atttgcttg cagagatcag atagcagaga 14640
tgagatttaa aaacaggtaa tttggctact agcctgggag tttgaagatt ccaagtttgc 14700
atccatgtgt agtcacttaa cttttctgtc ctatctgta aatgggaata acacctact 14760
gatagggttg ttacattatc ttggccacct caggttctct tggctgagt gattgactgg 14820
aaaacgcaat gtgaattcat gcttcagact gggttctttt ttttttttt ttttgagatg 14880
gagtttcaact cttattgccc aggtggagt gcaatggcac gatctcagct cactgcaacc 14940
tctgctccc aggttcaagc gattctcctg cctcaggctc ccgagtactg gggattacag 15000
gcatgacca ccatgectgg ctaatttttt tgtattttta gttagagcgg ggtttcactg 15060
tgttggtcag actggtttca aactcctgac ctgaggtgat ccaoctgctt cagtctccca 15120
aagtgtggg attacaggca tgagccaccg cccccagccc aggttaggtt ctatatgggt 15180
tgctttttta gaatttagat ctgggctat cccaacaca aactggataa tgtttctttc 15240
tagattctct ctaagcgtgt attctctttc tttcctagc acagccacca ctctacttac 15300
attgtgggat tataatttca tgagttagtg aatttcctta accttctctt gtgtgggagc 15360
tgaaggacaa aatgagatat tctctgaaga gtggttacat catgcaaac tatgatgtgt 15420
aatgaggtca ctttagtttt taagtacatt atacattttg ataagatttt catagaaaag 15480
cttgtctcct tggggagatc actcatcttc catcttgact attattttaa ctttatgggt 15540
cagatttatc ttttataaaa ctttaaccata aagctcaatt aatttttttt tttttttttt 15600
gagacggagt ctgcctctgt tgcaccaggt ggagtgtagt ggcgcatct cggctcactg 15660
caagctctgc ctcccaggtt catgccattc tctgcctca gcctcctgac tagatgggac 15720
tacagcgccc cgccacgatg cccggctaatt ttttgtatt ttttagtagag acggggtttc 15780
accgtgttag gatggtctcg atctcctgac ctggtgatcc acccgctcgc gctcccaaa 15840
gtgctgggat tacaagcgtg agccaccgcg cccggctcaa ttaatatatt ttaaaaatta 15900
atagacttta ttatttttat tttattttat ttttgaggca gagtctcgt ctgtcaccca 15960
ggctgagtg agtgggtgta tcttggctca ctgcaactc cacctccgg gctcaagtga 16020
ttctcctgcc tcagcctcct aagttagtag gattacaggt gcctgccacc ataccggct 16080
agtttttga attttagtag atacgtgtt tctttctttt cttttctttt ttttgagatg 16140

ES 2 718 082 T3

gagtttcaact ctttttgccc aggctggagt gcaatggcat gatctcggct cactgcaacc 16200
tccgcctccc aggttcaagt gattctcctg cctcagcctc ccaagtagct gagattatag 16260
ttgtctgcca ccaocgctgg ctaatTTTTT gtatgtttga tagagacagg gtttcaactat 16320
gtagcagcag atgtctcgat ctcttgacct cgtgatccgc ctgccttggc ctoccaaagt 16380
gctgggatta caggcgtgag ccaactgcggc cagtctagac tttatttttt aaagcagtgt 16440
tagttttaca gaaaaattat gtggaaahta cagagagttt ccatataccc ctactttct 16500
cccaacaact acattattaa catcttgcac tagtatagta cgtoccttac aactaatgaa 16560
ccaactcgat acattattat taaccaaat cctgagttta tttattttct atttttattt 16620
tattattatt attttttaga ggtagggtct cactgtgttg tccaggccag gttgcagtgg 16680
catcatcata gcttgctata gcctgaaact cctgggctca agcaatcctc ctgcctcagt 16740
ctcccAAAGt gttggaatta caggtgtgag ccactctgtc cagocctgaag tccatagttt 16800
acattacatt tcactctggt gagcattcta tggattttga caaatgtgtg atgatgtata 16860
tttgccagta cacaaattata taaaatagtt ttaactgccct agaaccctcc tgtgctccac 16920
ctattcattc ctctgctgaa ccaactggcaa ccaactgatct tttataatat ctccatagtt 16980
ttgtcttttc cagaatgtca tatagttgga catacagtg gttagcctttt cagattggct 17040
tctttcagta aatgatatgc atttcagggt tcttcatggt tttttgtggc ttgatagggt 17100
gtttcttttc attggtgagt aactactctat tgtatggata taccacatgt tgtttatcaa 17160
acattcacct gaaggataga catcttgggt gcttccaagt ttgagcagtt atgaataaag 17220
ctgctataaa cattccagtg caggactttt cacctcctct ggataaatat caaggagtg 17280
aattgctaga tcatatggta agagtatgt tagttttgta agaagctatc aaactatatt 17340
caagtgact gtaccattat acattcccac cagcagtgag tgagagttcc tgttactcca 17400
catcttgact agcatttagt ggtgtcagtg ttttgattt tagccatttt aatgggtgta 17460
taatggtata cctattaaaa ttggtttttt ttggagacag agtttcacag ttctactctt 17520
gttgccctgg ctggagtgca atggcgcaat ctcggtcac tgcagcctcc gctcccagt 17580
ttcaagtgat tctcctgcct cagcctccca agtagctggg attacaggtg cacgccacca 17640
tgttctgcta atttttttgt attttagtag agatggggtt tcaactgttt acccaggctg 17700
gtcttgaact cctgagctca ggtaatccac ctgcctcagc ttcccaaagt gttaggatta 17760
caggcatgag ccaccgcacc tggcctcaat tttttttttt ttttttttga gacagagttt 17820
tgctcctggt gaccaggctg gagtgcagtg gcacaatctc ggctcactgc aacctccgcc 17880
tcctgagaat aagcgattat cctgccacag cctcctgagt agctgggatt ataggcgccc 17940
gccactacgc ctggctaatt tttttttttt ttttaattag agaogaggtt tctccatggt 18000
ggtcaggctg gtcttgaact ccccgttctc aggtgatccg cctgcctcag cctoccaaag 18060
tgctgagatt acaggtgtga gccaccgtgc cccgcctggt ttggctttta ctgtgaagac 18120
gtgttagccg ctgtgtgac tagcaagtgt gccctccac ccaagtcgctc tgggctccca 18180
gctcctgcat cctgctgcaa acttgacatc ttccctcaag taactttagt ttgtctcctg 18240
tctacttgcc caaaatataa ctcttaact tttctctctg caagttttag cctctctccc 18300
tgtctgactt ccccatctaa ataaatggtg gccaccatc tactcctttg tgcaagccag 18360
aaatctagga atcatcctta aattccctgt tctgtcttat ctctgcttcc attcaaagca 18420
tcagcaaatc ctgttggttc tacctctgaa gttttctcaa atactgttac ttgactcatc 18480
ctgacttttg tttctgcttt atgttaggct aaatgccctt aaaactcttt tgtacaaaac 18540
acctagaaat actggataaa ctgggcttaa caggggagcc cgtgtggtg gctcacgcct 18600
gtaatcccag aactttggga ggccaagggt ggtggatcac ctgaggtcag gaggttccaga 18660
ccagcctggc caatcagtag tgaaccocca cctctactaa aaaaaaaaaa aaaaattagc 18720
tggtgtgtgt ggtgcacacc ttaggtgtgt gcatgcttga acttgggagg cggagggtgc 18780
agcgagctga gatcgcgcca ctgcacttca gcctgggtga cagagcagga ttctgtctct 18840
taaaaaaaaa acaaaaaaaaa gaaaaacagg aaaatcttca gaagcaaaaa ccaacaatc 18900
tcaccaaaga aatgagaaga tggctgggag cgttggctca cgctgtaat ccagcactt 18960
tgggaggccg aggcgggcag atcaocccag atgggcagat caccagaggt caggaattcg 19020
agaccagcct gccaatatg gtgaaacccc gtctctgcta aaaatacaaa aattagccag 19080
gtgtggtggc aggcgcctgt aatcccagct actcaggagg ctgaggcagg agaatcgctt 19140
gaacctggga ggcggagggt gcagtgcagc gagatcatgc cactgtactc tagcctggac 19200
gacagagcaa gactctgtct caaaaaaaaa aaaggctggg tgtggtggct catgcctata 19260
atcctagcac tttgggaggc caaggtgggc ggatcacttg aggccagggt aacatggcga 19320
aaccocatct ctactaaaaa tactaaagt agctgggcat ggtggtgggt gcttgaatc 19380
ccagctactc gggaggcgag gcaggagaat cgctgaacc aggaggtgga ggttacagt 19440
aaccgagatc tcgccaccgc actctagtct gggcgacaga gcaagactcc gtctcaaaaa 19500
acaacaacaa aaaaccaaca catggcctaa gtgcagtgc ttacatctgt ataatcccaa 19560
tgttttggga ggtcaggcca ggaggatcgc ttgagtccag gaatttgaga ccagcctggg 19620
caacatagac ctcatcacca aaaaaaaaaa attttttaat tagctgggtt tggcagcatg 19680
tacctgtagt cctagctact caggaggctg aggtgggagg atcacttagg ccagaggtt 19740
tgatagttcg aggttatagt gagctatgat cctgccactg cactccagcc tgggccacag 19800
agtgagacc tgtctcttag aaacaaaca aaacaaaaaa aagaaactga attaaaaaa 19860
acaagaacaa aaatgctgct ttttgttatt gagttgtagc ccaagtttct tgagggtaaa 19920

ES 2 718 082 T3

gcattgaaaa gcaggcagta atagatttgc tgtttaaaga gatttacttg cagcactatt 19980
cacaatagca aagacatgga atcaaccta atgcccata gtgacaaatt ggataaagaa 20040
aatgtggtac atacactgtg gaatactatg cagccataaa aaacaacgag atcatgtttt 20100
tgtttgtttg tttgtttgtt tgtttttgag atggagtctt gctctattgc ccaggctgga 20160
atgcaggtgg cacgatttca gctcactgca acctccgctt cccaggttca agcaattctc 20220
tgctcagcc tcccgagttag ctgggattac aggtgccctc caccatgcct ggctaatttt 20280
tgtatttcta gttagattgg ggttccaccg tgttggcag gctgttcttg aactcctgac 20340
ctcatgtacc tcccacctcg gcctcccaaa gtgcccggat tacgtgtgag ccaccgtgct 20400
cggctgagat catgtttttg caggaacatg gatggagctg gaggctatta tccttagcaa 20460
agtaatgcag gaacagaaaa ccgaagacca cgtgttctca ctataagtg ggagctaaat 20520
gataaggact tgtgaacaca aagaaggaaa ccacagatag tggggtttac ttgagggtgg 20580
agagtgggag gagggagagg aaacagaaaag ataactattg ggtattgggc ttaatactta 20640
atattttatc aaaataagct gtacaacaaa cccctctgac atgagtttac ctatataaca 20700
aacttgccag tgtaacccca aaactaaaaa aaaagttaaa aaaaaaaaaa aaggctgggt 20760
gcattgggag gctgaggcag gcagagcact tgaggccagg aattcgagac cagcttggct 20820
aacgtggaga aacctgtct ctactaaaaa ttcaaaaatt agccaggtgt ggtggtgcat 20880
gcctgcagtc ccagctacca gggaggctga ggcaggagaa ttgcttgaaac tcaggaggca 20940
gaggtgagc tgagctgaga ttgcaccact gcattccagc ctggcgaca gggcgagacc 21000
ttgtctcaaa aaacaaaaaa aacaaaaaca aaaacctgct actttgggaa tatctcaaac 21060
ctagtcaccc aagtgtttgt acgattttag tgtctgcata tcaatattta gtgtgatcta 21120
ctttcttaga ttctcaataa ctgccaatgg gccatgtca tgaataatg tcttttagag 21180
gacaagagag tgtaagctc cctatttgc agtttaagaa aaacaattct gtaacagttt 21240
aactttatag gaaatgcctt ttgtttattt atttttttt ttttgaggct tagattttta 21300
ttttatggt tttagagatg ggtcttctc atgttaccca ggtggcctt gaattcctgg 21360
gctcaagtga tcttctgct tcagcctcct gactagctgg gactagactt ccactactgc 21420
tcctggctgg aagtttagat ttaatttaa actcttctat tgggaaactt tgtatgtttg 21480
ctttaccact taacatttgc atgcattatt gtacctattg tctcctactt aaggaagggc 21540
agtttatgct gttatagaa gtgaattaac ctctatggt acttcagttt tctctatgct 21600
aaaagtgtgt tctagatttt tgaaaaactt acttaatttt cattcattta ttcaaatatt 21660
tgagcattct gtagttgttg ggaatatgc agtgaactga agaagtctt tgttcttatg 21720
gggcttaagt tcctagttag tcatattgga aggagataca tgaaaaaaga aatataatga 21780
caatggaggc cgatgagtag tgaaaaggag aattcagcag gggagatgtt gctgttttag 21840
atagaggggt gtcaagagac attgtgcaga gacctgaacg aagtgagga gcaagccatg 21900
gagatattca gggaaagacc ctatcagctg gagagaagag tcctaggcca gaaacggcca 21960
aggtgtgttc caggagcaga gaggggacag ctgtgagcaa ggggagagt gtagggaagg 22020
aggcaagag agacatctgg gcaaaaatgg attgactggt gggccgtggt aggactttgg 22080
atttttcct gagtgggtt tgagcagggg aatgaaatga tctgactctg gttttttttt 22140
ttttggaga caaaatcttg ctctgttgc gagctgag tgcaagtggc caatctcggc 22200
tcattgcaac atctacttcc tgggttcaag ctatgctcct gcctcagcct cccgagttag 22260
taggattaca ggcttgggccc accatgcccg cgaatttctg tttttattt tttttttt 22320
tttttttat ttttgagaca tttgagacgg agtctcctg tctcaccag gctggagtgc 22380
agtggcgcga tctcagctca ctgcaacctc tgctccccg gttcaagcaa cttctcctgc 22440
ctcagcctcc cgagttagct agattacagg cgctgccac tacacctggc taatttttgt 22500
attttagta gaaacgggat tcaacctgt tggccaggct ggtctcgaac tcctgacctt 22560
aatttatctg ctgccttgg cctcccaaaag tctgggatg acaggtttga gccaccgtgc 22620
cagccaggac tcttattttg aaaggatctg taatgtggag aatagaagg agagggaca 22680
ggatgaaagc atccaggcca gttagcctag tccagctatc taggtaagag atgctggtgg 22740
cctggattaa ggctgcgtca gtgggaggtt gtgagaaagg ctacactcc tttttttttt 22800
ttttttttt ttttgagaca ggtacttact ctgtctcca ggctggagt cagtgggtgca 22860
atctcagctt actacaacct ccgctcctg ggtcaagtg atacccccc ctcagcctcc 22920
caagtagctg ggtcacagc cttgcgccac tatatccggc taatttttgt atatttcgta 22980
gagacaggg tttgccatgt tgcctaggct ggtctcaaac tctgagctc aagtgatcca 23040
cccgcctcag cctcctaaag tgctgggatt ataggcctga gccattgtgc ccggtcactt 23100
ccagattttg aagacagagc caacaggatt tgttaatgga ttagggtgg caggaggagg 23160
gggaggaaga gagagagaga ctggagttag agttaaggct catttcaagg tttttagcct 23220
caacatgtgc agaatggag ttgtcacttg ctagaatggg ggagactgga ggagaagccg 23280
gctgggagag gtttttaatg aagggttgg ctttgatagc attaagttt acatgcattt 23340
tagacatcca ggtggagata ttgaagaggc agttggctat aagtgtctga tgttcatatt 23400
agcggatggg gctagagaca taaatttgag aattgtcagt gtataaacgt tgttttgaaa 23460
gaaagtggg ctgaataatt tagaaaggag tgcatagaga aaataagttt actattaaaa 23520
tagctttaac aggcgggcca cgggtgctca tgctgtaac cccagcactt tgggaggctg 23580
gggtgggag atcaaaaggt caggagtgtg agaccagcct ggccaatat gtgaaacctt 23640
gtctctactg aaaatacaaa aattagccag gcgttgtagc gggcacctgt agtcccagct 23700

ES 2 718 082 T3

acttgggagg ttgaggcagg agaatacactt caaccgagga ggtggaggtt gcagtgagcc 23760
aagatcacgc cactgcactc catcctgggc aacagagcaa gactccgtct caaaaaaaaa 23820
aacaacaaaa aacaacaaaa aaaaacttta acagcaaacg ctcttccttt aaaattatga 23880
atTTTTTct tatggaagt ggactcttcc attattaagt ctacattcaa tcactatggt 23940
agtaaaatg ttgttctagt tgccgaatgc aataaacag ctcagactta gtggcctaaa 24000
gcagcaatca tttgactatg ttcgaagatg ccgtgggcag gaatttagat aacagcaggg 24060
atggcttgtc tttgtctgct gatgtctgag gtctcactga gaaaactcaa gcggctgggg 24120
gtaataatca tctggaattt tctttactcc tgtatctgat gtctgggctg cgatgactca 24180
aaggctgatt tcagctgaga ctgtagacca cgtgcctact tgtggcctcc ccttttgctt 24240
tgggtttctc acagaatgtg gctgggtctg gagaatgaga ctccaatga aatcaggtgg 24300
aaatgacatc tcgocgcttt cagcatgctc tattggttgg aacagttatg gacttagcta 24360
gattcaaaag aagggaaaca agaccctctc ctctcagaga gtggggcata atgagagaat 24420
ttagggccat gttatccaac caccacaaat gccttctgaa tttgaggttc tgcccaaaa 24480
gttcatagtt cctttgactg aaggacttct atatatcaa gcatcgtcag cccaggtat 24540
attgttccat gtaagtgacc agactacct tagtattcog tatagggaaa gtgacctgaa 24600
taaatttgag aaaagaatct tccttctctc cagtaagcac tgaggtaagc attgagccat 24660
attataggtt tatgactttg agactcagaa atttaaattc ttggccaggc gcagtggctc 24720
acgcctgtaa ccccaacact ttgggagggc aaggcaggca gatcactga ggtcaggagt 24780
ttgagaccaa cctggcctaa atggtgaaac tccatctcta cgaaaaatc aaaaattagc 24840
caggtgtggt ggcgggcacc tgaatcca gctacttggg aggtgaggt aagagaatgg 24900
cttaagttct ctttatctgc tttatttcag ttgcctctct tagatgaata ttaatgactt 24960
acatagcatt ttgatcatt ggatgttttt gtgattcttt tatttgagct ttggcctaaag 25020
ataacagtac ccacaggttt ttccagctc ctgcctcttc tccttcagt ggccctcag 25080
cctgaaaaat ctgacatgac aatgtgcttg ctcaacctac cactgttttt cttttgaaaa 25140
gtttggcagc ctgtttctga ctctatgaa ggtgaattcc tcagcattca cagtttatta 25200
gaaaaatact ttgcttctct ccaactcga aattcaagat aaccacacct atatataggc 25260
tgatctttca ggtgagctt gtcatgttga tgccatgctt ttcagtatcg tggccatcat 25320
ctgttcagta ggggaggtgt acttctgtaa tgggaggtgg tggttatgtg tgtgtgcaag 25380
tgtttatttg gtgtcttaag ttagcctgtg ggaagttcta aatcaggatg gtacgtgggt 25440
gccagcagag agctgctctc caagtgaagc aggtagaatc aaagccaata ggaagagcc 25500
tcagatgctt atatatgtac cgtggggatt cagagtgaac gcagtcattg gactaggggt 25560
gggttaggg agagcctgtc tgacagacac aagaaagggg tggataacgc caccagaga 25620
aaaaagcatt ttaggcaaga acaaatatga aaaaggaaca aagtctgtgg gtggggggg 25680
aggaggagat aagttgactt agaggaagac aacacttatg aaagtacct ggaggctggg 25740
tgccatggct catgcctata atcgcagcac tttgggaggc cgaggttaga ggacaactg 25800
agcccaggag ttcgagacca tcctgggcaa catggtgaga ctgagctctc accaaaaaaa 25860
aaaaaaaaag aaaattatcc agacatgtg gcagtgcct gtaatcccag ttactcagga 25920
ggctgaggtg ggagggttgc ttgagcccag gaggttgagg ctgcagtgag ctgtgatcgt 25980
attattgcac tccagcctgg gtaacagagc aagaccctgt ctcaaaaaat gaaagtcac 26040
tgtaggctgg agagaggaac tggaaagggc taaagttggc tgagttagta cagagcctga 26100
gataagggtg aagattttgc attggacaat gagatgttag tgtgtgtttt tgagctgggg 26160
agtgtctgta ttttactctt attgaagaat cactgaagga ttattcttga atcagtgatt 26220
cttgatcatt cttgaatttt tcaaacagca aaactggaag agttggccta tcctcagaa 26280
tattttctaa ttggggcgag tgcctcact tgggagaacc tggctacaca ctttagttgt 26340
aattcactcc agtcgttcat tcattcaata cctatttttt cagcacctat tatgagccag 26400
acactatgct ggatgccagg gttcagggtg ggacacgcta gtgagcaaaa gccaagactc 26460
ttcttctctt catggggctt tcagtccagc atagtggtta tgagtccaag ttaatggagt 26520
cacagtactt gggtgcaagt ctggtgatg gtgatagaag gaaggcatgt gtgagggcca 26580
gtggcaggca ggaagcctgt gtttttgagg acctgaagaa ggagcagagt gagtgccagg 26640
aacttagcca ccagctggtg ccagccatc gagaggggca gagccagcca ggatgtcgg 26700
catgctagta atgagtacaa acacttacat gctgcacgct attgggctcc tgagtgtctc 26760
gtgttcatta gctcgatgaa tttgtacagc aaccctgtga ggtaaagcact gttctctccc 26820
ctttctatag atgaggaat taaggcacia agaggataaa taactggcac cagctacag 26880
ctaaagtatc gaagtggtyg aaccaggatt caaatccatg ctattctgcc ttaagataac 26940
aaatcttgtt ttttagccta agaacagagc agtcatcagg agggttttaa gttaggggtg 27000
ggcaagatca agtttgtgct ttgaaaaggt ctctctaccc acagtgtgga aaatggcctg 27060
gaggcaagca cacagatggt gggagacagt taacagctct tgccatggcc ccctatgcat 27120
tttggtctct atgtttctgc ctgatttttc tcttgcctct gcctcttttc ctgaggggat 27180
ggcaggtttt accattcagc tggagtacaa accctgaacc ctttttggtt aaatatctac 27240
ttgcttttcc tacagatta ttttgagttg ctgtggctgt aatgtcttga gggaaatcgag 27300
cttgacagta atttatagaa caaacagttt ttagagactg tgtggcccaa ttgcctctc 27360
aatgttgcca ctccctgcat gacatttacc atgctgagca tgtgaccgcc atctgaatac 27420
caaatgccac aggaacctgg gaggttgta cttactctc ctttctctg agtcaccttt 27480

ES 2 718 082 T3

gcccttcagt cagtcaccaa gtcccatcac atgtagctct gtaatgtcac agaagatgga 27540
 tgtctgcctc aaaacactta caatgctgct acctaaattg gcagccacg acctcccacc 27600
 aggattattg cagcctgagg gatccttttg aaatgtaaat caaactatca cttgtctgtt 27660
 taaagctttt caaagactta ccccatggcc cttggaagaa agtgcagata tcttgacagg 27720
 agagccttct ccagcctcct cttctgccgt ggtctccttg tacagtctct acagtgtact 27780
 gcttcattag aaccctggag attattattt gctagttctg ggctaagaac tggcacctgg 27840
 cttgttagag cctctcagga gattctgagg cgtattcaga gttgagccct gatctctgct 27900
 ctgatttcga aatttggcac tggtttggtt atatttatta atgatcacga aaaaatttat tattattctt 27960
 tggcctcact ttagcatcat ctgaggaatt tttttttttt tttgacagag ttttgctctt 28020
 gttgcccagg ctggagtgca atggcgtgat ctcagctcac tgcacctcc gccctccggg 28080
 ttcaagagat tctcctgcct cagcctccca agtagctgaa attacaggca tccaccacca 28140
 tgcctgctaa tgtttttgta ttttttagta gaggtgggct ttcacagtgt tggtcaggct 28200
 ggttttgaac tcctgacgtc agctgatcca cccacctagg cccccagag tctgtggatt 28260
 acaggtgtga gccaccgtgc ccagccgtag ctttogaat ttgaaacctg gtcccactgt 28320
 cagaggttcc aatttggcac tggtttggtt cccaggcatc tttcttctgt tatatatatt 28380
 ttagtgtcag ccaggttggga gacctctgta ttacttcatg gggagaagaatt tgggagaaga 28440
 tgttgtgagg agacaggttc tagtcttaga gtgatttata ctttctctgta cagatttcca 28500
 ggtatttgag gggccactct tctgtaattc atgtttttct ctctaacct cactcctgtt 28560
 ccctgcactc tctgctgag caaaatattc aaggtcttca actcctcaca cctcggttgt 28620
 ccctcctgg atgtgtttgg ttgttttagt gttccatttc aattttgata cacagaatta 28680
 gaatagcatc cagatgtggg tctgttacag ctgactact agatcctca aaatccaagt 28740
 actagtatgt ctattaaat cacattggct cactacaagt agttacaagt gttggtttgt 28800
 gggttactta aaaatcaact aaaattcctt tttttttttt gagatggagt tttgctcttg 28860
 ttgcctaggc tggatgcaa tgacacaatc ttggctcact gccacctctg cctcccagg 28920
 tcaagcaatt cccctgcctt agcctcctga gtactgagg ttacaggcat gtgccacct 28980
 ggccagctaa ttctgtattt ttagttaga tgaggttttt ccatgttggc caggctgttc 29040
 tcaactccc gacctcaggt gatccacctg cctcagcctc ccaaagtgtc gggattacag 29100
 gcgtgagcca ctgagcctgg ccaaaattcc cactttctaa tactcctgta gtactgtgg 29160
 acggtgggtc acatctgtaa tcccagcact ttggaggct gaggtggag gatcgctga 29220
 cctaggagat tctgagccag cctgggcaag atggccagac gccatctcta atttaaaaa 29280
 aagaaaaaac aagactccta tagtggtaga gaacagacat tccgaaaaa gactgtgct 29340
 tatgattcca gctccatgcc ttactacct gtgtgtgac ttgggataaa tcaactaaaa 29400
 atctttttt tttttttttt tttttgagc ggagtctgc tctgcccctc aggtggagt 29460
 gcagtggcgc gatctcggct cactgcaagc tctgcctccc aggttcacac cattctcctg 29520
 cctcagcctc ccaagtagct gggactgcag gtgcccgcca ctacacctgg ctaattttt 29580
 gtatttttag tagagcggg gtttcaccgt gttagccagg atggtctcga tctcctgtcc 29640
 tctgtatcca cccgcctcag cctctcaaag tgttgggatt acaggcctga gccaccgcat 29700
 ccggccaaat cacttaaaat tctgtgcctc agtttctcct ctgtaaagtg ggataaaaa 29760
 agtacctatc tgatagggtt gttacaatta tgaatgagc aaataagtat gtcaagtgt 29820
 taaaacagcg cctggcttct tgtaaaaagt gctatataaa tcatagctat aatcattact 29880
 tatttcgact cctctttaac caaggttctt atttttctc ttttctttt gttttgaata 29940
 tcacttagtg tttcacctt ttactctttt taggacctag agccatccta ggtgaaatac 30000
 gtatggagat atttgatcag gtaccacccc agctctcctg acctcccttc tctccttaaa 30060
 ttaacatgcc aaatcacagc atcactgact ccttccctcc cgatagata agagtgtgca 30120
 ttgaaatgca tgtattttac tttagcagga aagctgatta gtgattatca cacttaaccc 30180
 ctagtgaatc tgatggatta acctgctttc caggacacta aggaaatggg ttaagataa 30240
 gaaatatctg gctgggtgcg gtggctttac gcctgtaatc ccagcacttt gggaggccga 30300
 ggtgggcaga tcacgaggtc aggtgattga gatcatcctg gctaacacga tgaaccccc 30360
 tctttactaa aaatacaaaa aattagccgg gtgtgggtgc gggcgcctgg agtcccagct 30420
 actcgggagg ctgaggcaag agaatggtgt gaacccagga gcagagctt gcagtgcgt 30480
 gagattgtgc ccaccgcatc ccagcctggg caacagagtg agactacatc tcaaaaaaaa 30540
 aaaaaaaaaa agtaagaaat gtcctgaaa gggagaccct ggggaaagg aacaataact 30600
 gcagctctga ggatctggca ccagcagcac cagcacagag ggatgctgta caaccattat 30660
 tgattttaac tttacaacag ttcttcaaag gagagagagt tcctgtttt actgaagaga 30720
 aagcccattt ggtagtgaat taccattccc aaagacaaat agctaataaa tgtcaggcag 30780
 ggttttgcac ccaggcccat ccagctccc tctctactgt cctttcccc acaccacact 30840
 gatacagagg aatgtgtctg gttggggaag tggaaagtgt cccaagtggg gaggctcatc 30900
 gatgcacaaa tttggtctgt tttgtgggtt ttctgtttt agtttttagt tttgtagagc 30960
 tcagacctgt tcttaggcag cttaacaat caactgtgca ctcagtaatt gacaaatcat 31020
 gtttgttact ttttaattag agggaattag gtttgttaag ctctgtctcc tcttttagag 31080
 atggggtcta gctctgtcac ccaggctgga gcgcagtggt atgatcacag ctcaactgcag 31140
 tctcaatctg ctcaagtgat cctcctgcct cagcctccat gggactaaa gcattggcca 31200
 ccatgctagg ctaattttta aaaaattttt ttgtagaggc aaggtctcac ggtgttgccc 31260

ES 2 718 082 T3

aggctggtct tgaactcctg agctcaagca atccctcttc caccttggcc tctcaaagtg 31320
ctagaattat aggcatgagc caccatgcct ggcttttact tctttcatat attcaaattt 31380
tgtcatatta gtagggaact ataactcaag ttttcttata gattgatgtt catttttaca 31440
agcttgatcg tcattggttt ttaattttaa agcaaatcct gttatatgta attgaaacatt 31500
acagtaatta tagtaatttg tttcagattg ggcaactcaag tgtaaatatt ttgtctcttt 31560
aggaatcaa aactagattt atatatagac ttcttattgc aagtatctag tctttaaact 31620
tacaaggta ctatttggac ttaaaactat gaaattgtgt gcttactata taagtgtact 31680
tattttgagt tatgttttaa acttgaaatt ccattcttaa tgtctagagt aattatgaat 31740
ggttaaatta tgaatgactc taatagttta aagctacagt atttatttat ttatttattt 31800
aatttatttt ttgagatgga gtttcgctct tgtcgcccag gctggagtgt agtggcacca 31860
tcttggttca ctgcaacctc tgcctcgccg gttcaagtga ttctcctgcc tcagcctccc 31920
aagtggctgg gattacaggt gtatttcacc atgcttgctt aatttttcta ttttttagtag 31980
agacaggctt ttgccatggt agcctggctg gtctcgaact cctgacctca ggtgacctac 32040
cctcctcagc ctcccaagga ttacaagcat gagccaccac acctggccta cagtatttta 32100
atgtggactc tctgtcatcc attatgctgt ttatcctgtg gtgaaaaattt tatgaaattt 32160
gaatgttttt ctctagcgtg aattgctttc tcttactttt ctcatTTTTT tccttcctaa 32220
tctacttgca gatacttcag attattttta gaacgtggtg tggtgagaac aaataaattg 32280
gggtttccaa atcttaataa attatgtggc cctcagtggtt attagcaggg ttgtattgaa 32340
aacaccaata gaaacaaaat agttctttta tgcgctttaa ataaaaattt cttttcaggg 32400
caggcgcagt ggctcacacc tgtaatcca gcaccctggg aggctgaggc aggcagatca 32460
cctcagggtca gtagtttaag acaagcctgg ccaacatggt gaagcgcctg ctctactaaa 32520
aatacaaaag tatggcgggt atgatggcgc atgctgtata tccagctac tccagaggct 32580
gagcatgag aatcaactga actcaggaga tggaggttgc agtgagctga gatggtgcca 32640
ctgcaactca gcctgggcaa cagagtgaga ttctgtctca acaacaaca acaacaataa 32700
caaaacatct cttttcaggg caggtactgt ggctcacgcc tgtaatccca gcactttggg 32760
aggccaaaac aggagggctg ctgagacca ggagtttgag accagcttgg gcagctggtc 32820
tctatttgaa caaacaaca aacaacaca atactctttt catagaaaaa tgtttactac 32880
acaataaact ttaaaagaat atgcagctgt attaatgcta tgaactcaat gtaaaaaaaa 32940
aaaaatata atatatata acacacacac aaacacattc tgaatatag ttaaaggaa 33000
tacctcaaca tgtcaatttt tattttttcg gagacagggt ctgcgtgtgt caccoaagct 33060
ggagtacagt ggtgcaatca cagctcactg cagccttgac ttctggcct caagtgatcc 33120
tccccctca gcctcccaaa gtgctggggt cacagaccac cacacctggc aacatgtcag 33180
tttttgttct gcaatgtggg atggtgggat ttatctttta ttttctttt 33240
tatatttttc taaattttcc acattgaaca ttattttata atctttcaaa catatctctt 33300
aaaaggactg gttcctatag aatcagtgcc aagaaatctt ctgtgtttct ttatactttg 33360
gttgccttga tcaactggcc tttcctgaca gcaagaaga ggttagtgta ggcagcagat 33420
aaaacacagg tatgctctat ttaaaatgca tgtatttata ataaaagtat aggtggtacc 33480
caaaggaaaa tgtcatgaca cattgcaaag tggaaacagaa gttatcttta gatcactttc 33540
tgttctggat tatgtatga gcctgatttt cgtctctctt tccgccttcc ctccacctcg 33600
ttgtaaatcc actagtgcatt ggatgtgaag tacaagctctt aactttaaaa agttttatga 33660
agctgtgtag taaatccctt ttgtaagtgc tcttgactgc gtttctcaat atactctttg 33720
gtttcattag attcaagtat ataaatgaga actgtaactt tggacagact ttttcagtca 33780
tctttacggt aataagttcc caattagaca atagttattt gttttatgac ttgctgttgg 33840
taggtatccc ccaagggact gagaaattcc tgttttgaaa agtccaaaaa gtctttgatg 33900
acttgcgtgt tcattttttt ctttctctt cagttataga aaacaggatt acacccacct 33960
tgcctttgta cagtgcactc actatctgct gacttaacct gagtaaatgc tttgaattga 34020
gcccataata atgctcctaag gcagcctata tggagtaatg aattgtcttc tctcttatgc 34080
accagagtg gtatgtggca ctcaagttgt tccctcagata actttgtgtg ttctggggct 34140
caatgaagta gttattaagt cacagggttg gggagaacat tcatcctatg gcattgaaatg 34200
aagtgttggc caattctaga atgtctaata aaattttttt aaaaaccac aggccttagaa 34260
ttattccgta gatatgaagt aatgtagtta gaacttagtg gatttcttta gattaacttg 34320
taatttgaaa aaccaaaatt gaaattgtga aataacatgg gctctttgag gtcttttcca 34380
gtaaaacagt tacagtaaag ctgcttggca gtgattttcc tagacacttt ggctagtcat 34440
ctcctgtgac tgcgtttaat taaatatggt ttgtagctaa gcagcctgta aggagaagac 34500
tatggaagta tttgcatatt ctctccttga aaatactacc tggctcttgg ctttaagtta 34560
tacttttatt ttcccctgta gaataactat taaagtatta cctatggtga ttagactaag 34620
aagtaaaaca tgaatcagtt cattgttggg gccctggtgc cttctttttt ttttttttga 34680
gacagagctc cactctgttg cccaggctgg agtgcaatgg cacgatcttg gctcactgca 34740
acctctgcct ccagggttca agcgattctc ctgcctcagc ctccaagta gctgagacta 34800
caggcgccca ccaccaagcc tggctaattt ttgaattttt agtagagaca gggtttcaact 34860
atattggcta ggctggtctc aaactcctga cctgtgatc cgccacctc agcctcccaa 34920
agtgcgtgga ttataggtgt tagccactgt gccagcctg gtgctttaat tttatgaaa 34980
aaactactag ctggtttctg ttttaagaaa taacacaggc cgggtgcat gacttgcgct 35040

ES 2 718 082 T3

tgtactccca gcagtttggg aggcggaggc gggcggatca cgaggtcagg agtttgagac 35100
cagcctggcc aacatagtga aaccccgtct ctactaaaaa tacaaaaatt agccgggctg 35160
ggtggggcat gcctgtagtc ccagctactc gggaggctga ggcaggagaa tcgcttgaac 35220
ctgggaggty gaggctgcag tgagccaaga tcgcccactc gcacaccagc ccgggtgaca 35280
gtatttcac tcacaaaaaa aaaaaaaaaa aagaacacaa ttattgtact acttactagc 35340
cctcctctgt cccagctaa aaataagaac agcaacaacc aaaaaatcct tagttatgta 35400
ctggaaatga attagataat ttcaataac ttacacgttt ttaggatag ttagttgaa 35460
aatgcaataa ttcatgcatg accccagtg taatcatgta tggagcagg atagtggat 35520
gctgtttcat gatttaattt ggacctcag ggagtagact gtgatgcctc tgcatttga 35580
tccaagacaa ataattaat agtctatttt tggctgggca tgatgcctca tgcctgcagt 35640
cccagcactt tgggaggctg agtgggagg atcgcttag gccaggagt caagatcagt 35700
ctgggcaaca aaatgagacc ttgtctctac aaaaactaca aaaaattagc tgaacattgt 35760
ggcttgtgcc cctagtccca gctactcagg tcctgagtt aggaggattg cttgagccca 35820
ggagttggag gttacagtga tctatattt ccactgcact ccagcctggg tgacagagag 35880
agaccctgtc tcaaaaaata aagtctgttt ttaaaattaa ttttaaacac tggagttat 35940
tacaanaagc agttggttct ttttttaaat ctttttttt taggagaacc accgctttt 36000
ggctacattg tctagagtga cagtgttcaa taaaaaag atccaagtca catatgtaat 36060
gttaagtttt cttttagttt ctttttcttt tcttttcttt tctcttcttt ctttctttt 36120
ttcttttttt tttttttgat atcgactctc actctgttgc ccaggctgga tgcagtgcc 36180
acgatctcgg cccactgcaa cctcogcctc ccgggttcaa gcaattctcc tgcctcagcc 36240
tcccagtagt cgtgggactac agtcatgtgc caccataccc agctaatttt tgtattttta 36300
ctagagatgg atgttggcca tggctggccag tctggctca aactcctgac ctgggtgat 36360
ccacatgctt tggcctccct aagtctggg attacaggca tgagccacca tgcctacca 36420
atgtaagtt ttctagtagc catattaaaa gaagtaaaaa gaaatgggtg aagttaattt 36480
taataatata ttttatttaa cccaatata ctaaaatatt atcatttcaa catgaacaag 36540
atactttaca ttcttttgtt tttcactaag tcctcaaaat ccagtgtgta ttttatattg 36600
acagcatagt tcagttttaa gcagccacat ttcaagtgtc cagttagccac atgtggctag 36660
tgactccata ctggactgtg taggtttaga gtttcagtaa atttgtatgc aatagaatct 36720
acataaattg gcatattatg cagatttctt tgtatgcaca tcagttcttg catagcataa 36780
gtcaggtcat gatgctttta gtctatgag cagatttttt tttttttttt tttgagacag 36840
agtctcactt ggtcaccag gctggagtgt agatgcacaa tctggctca ctgcaacctc 36900
cattgtgaggc agattttaac ttggccctaa tgcaaatatt gtaagagaga tctaattggc 36960
tttgatttct tacagaggcc aaacaataca tgccatggtt acaatgcttc agcatatagt 37020
atgcacgtca gcccactgct ttactctggc tagtgcttag tgtacctgta ccactgcca 37080
ggcagcattt gtctgtggc agtgtaatct taggtggaa ggtggcaagt aacattgctt 37140
ttttttgaga gggagtcttg ctgtattgcc caggctggag tgcagtgggt cgatctcggc 37200
tcaactacaac ctcaacctcc cgggttcaag tgattctcct gcctcagcct cctgagttag 37260
tgggattaca gacggccacc accatgctcg gctaattttt gtatttttag tagagacggg 37320
gtttcactat gttggccag ctgtctcga actcctgacc tcgtgatcca ccgcctcgg 37380
cctcccaaag ttctgggatt acaggtgtga gccaccgtgc ccagcctaca tttttaaat 37440
aattaattat aagcaggatc tcactgtgtt gccagactg gtcttgaact gataagagtt 37500
caagaccagc ctaggcaaca tggtaaaacc ctgtctacta aaaaatacaa aaaaaaaat 37560
tagctgggca tgggtgtgag tgctataat cccagctact tgggaggctg aggcaggaaa 37620
atcgcttgaa cccgggagac tgaagttgca gtgaggtgag attgcaccac tgcactccag 37680
cctagggcat tccactcaa aaacaataac acaaaaataa cattggtgga atatttagtt 37740
aatttataga agcgtattgg cctaattggg gcaaatacct tattctgaca ttctctctat 37800
ttgctttact gagctttttc accagtggaa ttaagccct tgatacatga ggagggaaa 37860
taccttggag ctgtgctgca cagttaaagt acacaggaga tttagaaaac ttcgtagcaa 37920
aaaaaagagt gtaaaatag tcattaatag tttttgtggg ctggacagg tggctcaagc 37980
ctatactctt ggcacattgg gaggctgaga tgcattgctc taggagtttg agaccagcct 38040
gggcaacaca gtaggacccc gtctctacaa aaataatcag ccagatgtgg tgcgcatctg 38100
tagtcccagt tacttgagag gctgaggtgg gaggatcgtt tgactggga agttgaggct 38160
acagtgagct gtgattgaac cactgcactc cagcctgggt gacagagtgc ctgtctcaa 38220
aaaataaata aataaataat aatattgttt gtatgttcat atgttgcaat aacatttttg 38280
atatattaaa tgaataaaaa tacattaaaa ttaatttcac ctgtttcttt tcttttcttt 38340
tttttttttt tttttgagat gtagtctcgc tatgtcatca ggctggagt cagtggcacg 38400
atctcggctc actgcaacct cctcctcctg ggttcaagcg attctctgct ctcagcctcc 38460
ctagttagctg ggattaaagg catgtgccac cacaccagc taatttttgt attttttagta 38520
gagacggggt ttccaccat tggccaggat ggtctcgatc tcctgacctc atgatccgcc 38580
tgcttggcc tcccaagtt ctgggattac agcgtgagc cactgaccc agcctctttt 38640
aactttttaa gtatggctac cagaaaattt aaaatgcatg tgtggcctgt attctatttc 38700
tgttggatgc tgctgcctta gattattaat tattcaatgt aaagactgct gggaggtact 38760
acctgcactt ccctgaatat atgcttgaga gctccaccag ccgtcttca agtagcaaga 38820

ES 2 718 082 T3

ggggtattct gagtctgtcc cccaaagagg gagggagaag tgcagccctc tcaggttctg 38880
 tcagaaaacc tgatcccagg ccaggcgtgg tagcttacgc ctgtaatccc agcactttgg 38940
 gaggttgagg caggaggatt gcttaagccc aggagttcga gaccagcctg ggcaacacag 39000
 tgaagaccct atctctacaa aaatTTTTTT aaaaaaatta gccaggtgca gcaatgctgc 39060
 ctgtactccc agctgcttgg gaggtgagg taggaggatt gcctgagccc aggagttaga 39120
 ggttgcagga gttagaggtt ccacgatcgc acctttcatt cggttacatt tgcctgcctg 39180
 agaacagaag acctgctggt ttgtttgcca gtttgcctcag tcatttttat gaaaaagcca 39240
 gtgctaacta ggtgcttctt cttgccttct ctgagaatca agaactctag tatgtttgca 39300
 tgtgttcagt ctctcattaa atgttctcac tatcccagag aaccatctca ttggaccctg 39360
 gtctgtacat accttcatct ttggctctga cttgtaatta tttttagaac ttctcttttt 39420
 ttttttttgg agacagagtt ttgctctagt tgcagactg gaatgcagtg gcacgatctc 39480
 agctcacctc aacctctgcc ttccaggttc aagcaattct cctgcctcaa cctcttgagt 39540
 agctgtaatt acaggcatgt gccaccacgc ctggetaatt ttgtgttttt agtagagaca 39600
 gggtttctcc aagttggtca ggctggctc aaactcccga cctcagggtga tctgcccggc 39660
 ttgocctccc aaagtgctgy gattacaggc gtaagccact gcgocctggcc taatTTTtaga 39720
 acttgtaaaa acaacttggc ctctattgat atttccatga cccatgctat tcagaaagag 39780
 gattacaggt aattagctgy ctgggttct cataccagag catttactg ggatgttctt 39840
 gaacctggga caacttttat gcctggcatt ttcttttctt tctctgttgt cccagactaa 39900
 gcaattttta aaatagttat tatTTgttga gtaggagaat ctcaggcaga tcttctctgga 39960
 tcctcattta tacttttaaa cctgtagtct tggattagt gctctgtccc ccaaccccaa 40020
 acatccaatt tctacatttt ggctacagta caggttact gtgtataact aaaagggctg 40080
 tggaggagaa agaaaggaac cgacatttgt tggcatctg ttatgtgcca tgcactgagc 40140
 tggatgctgt agaatatct caatacctct gaggagtgg aattattatc tctattttat 40200
 agacaagggg atagaaatct gggagttaag taatTTTTTa atttcacaca ctctgtgtag 40260
 ataattggatt ctagaacctg gcataatagc cacttgtcat cccagtgtaa aagagatgtg 40320
 tggccagatg ggtggctca catatgtaat cccagcactt tgggaagccg aggcagagg 40380
 atgacttgag cccaggagt caagaccagc ctgggcatgt ttgtttgtc tcacgaaaca 40440
 ttttttaaaa aatgagtctg gcatgggtgt gtgtgcctat agtcccagct cctcgggagg 40500
 ctgaggtggg aggatctctt gagcccatga tcatgccatt gcactctagc ctggggccaca 40560
 gagcaagact ctgtcttcaa aaaataataa aaaggagctg tgattatccc aaggtgggga 40620
 ttgtgaatgt gttgtattg ttctaactg ggagaaacag gctgggtgtg ttggcttatg 40680
 cctgtaatct cagcactttg ggaggccaag gtgggaggat cacttgagtc caggagttca 40740
 agggccacct gggcaacagg caaaaaatag agaccccatc tctatttttt aaaaataaaa 40800
 taaactggga gaaagaagca ggtcctccc cagagcatct ttatccctag tcacagacct 40860
 gacacctgtg ttgggcaatg gctacttcta gatgtttac cctactggg acttgtgggtg 40920
 aacatattga cactttggtt tacagttggg acccctgatt ttagcaggat ggcccaatgg 40980
 aatcagctac agcagcttga cacacggtac ctggagcagc tccatcagct ctacagtgc 41040
 agcttcccaa tggagctgcg gcagtttctg gcccttggg ttgagagtca agattggtaa 41100
 gtcttctcta agtgaactct caaattgtta gtttccagtt tgagtcaaga gacatgaact 41160
 cttaattgtca tgccttgcgt ttccattaaa aaatgtatgg gtacaggtga tggggaaaat 41220
 gagatcagga gataaagggg caccctttgg tcttgtaaag ccttttttat cttagaaggg 41280
 catgtgggca actgtctttg acacattgaa accgcctgta tgggtggtgga tgtcttgaag 41340
 gttgatttgg acctcattta cttgggcaga tcctctatat attctgataa tccagtgatg 41400
 tggtagacat attttttctc tgaatgtgaa ttctgtcata gctagaactt tgggttgata 41460
 cttgtaattc ccctttagtt aaaggaagga gccacagggg tgtattagtc tgttctcaat 41520
 ttgctataaa gaaataacct agactgggtg atttataaga aaagaggttt aatoggctca 41580
 tagttctgca ggctatatag gaagcatagc agcatctgct gctggggagg cctcagcaag 41640
 ctccaatca tggcggaagg cagagagga gaggcaggt cacatggcca cagcaagagc 41700
 aagagagcaa gggggaggtg ccacacactt ttaaactatc agatctcaca agaactcact 41760
 gtctcgagga cagtatcaac agggatggtg ttaaaccatt catgagaac ccaccccat 41820
 gatccagtc ccttccacca ggccccacct caaacagtgg gggttacatt tcagtatgag 41880
 atttgggcag ggtatgtagt ccaaactaga tcacaggata agggaaagtag attccattca 41940
 tagagcagat aatggcacag atgtccagca actattttct tcactttaat atgctcaggc 42000
 tcactactga ttttggttta attcaggcca gtgttaatat gacctggttt ttccagaatg 42060
 cataactctga tttggtgaag gggcaggagg tgattcacag atgttgaga taggccatcc 42120
 cagcctggga ttacttattt gtaactataa atctgaccag agttaattga gggtttaag 42180
 caaaacagca tatctgtcta ctttgcctca atattttaca aatacaacag attatgagag 42240
 tgggtaataa tatctggaat aattgttttt ttgtttttgt gttttttttt tttttttttt 42300
 gagatggagt ctggctgtag cccaggctgg agtgcagtgg tacagtctcg gctcactgca 42360
 cctctgcctc ttggattcaa gcgattctcc cgcctcagcc tcccagtag ctgggattac 42420
 aggtgccac caccacacct ggctaatttt ttatttttag tagagacagc gtttcacat 42480
 gttggccagg ttggtctgga actcctgacc tcaggtgatc cgcctgcctc agcctcccaa 42540
 agtgcctggga ttacagggcat gagccacct gctggcctg gaataattgt taataattat 42600

ES 2 718 082 T3

tacattgatg gcatttttatt gctgagcaag aagaatctaa catgatgaat gggttatagc 42660
atcaggtttg ctttgttttt ttgttttttt cctctttcct gatgggtgatt tctgtgtttg 42720
tgtgtatgcg tcggcttcag agccattcct tatcattcct ccttttccta gggcatatgc 42780
ggccagcaaa gaatcacatg ccactttggt gtttcataat ctctcgggag agattgacca 42840
gcagtatagc cgcttcctgc aagagtcgaa tgttctctat cagcacaatc tacgaagaat 42900
caagcagttt cttcaggtat gatgagaaac tgaggacaag gagaaacagg acccgcagag 42960
tcgggtgtta gtgtcttttc ctggaagcat ctcttttctc atttggctaa gtaacgagaa 43020
tctatcttgt attttcaatc acaggagaag taattagccc tttctcaaag ctctgtatac 43080
ttacccgtga gcatcattac ctgagaatca cttctcttgt cacagttgaa gtaataaagt 43140
gattgttatg ttaatcatac atgttagcat gttaacgcgg tccactgata ggaagatgac 43200
tctcactggt acatgttaaa tgtttgacca taatgggata cttcttgact aagtcagtag 43260
cttccctgca agaccaggat agtatactgt gtaaagactc agacaaggcc aggcattggtg 43320
gctcaagcct gtaatcccaa caccttagga gtttgaggtg ggaggattgc ttgagcctgg 43380
gagttttgag accagcttgg gcaacataac aagacaccat ctctacagaa atttttttta 43440
aaaaactagct gattgtggtg gcatgcacct gtagtcccag ctactcagaa ggctgaggtg 43500
agaaaattgt ttgagcctgg gaggtcgaag ctgcaataag ccgtgattgc gccactgcac 43560
tccagcctgg cggacagagt gagagccagt ctcaaaaaaa aaaaaaaaag actcaggcta 43620
atgtgccttc tgttacagaa atagtaacga cctccccttc gccccccgac gacagagagc 43680
cttcaaccag cctctgaacc ttgtttcccg ttgtttccta gaataaatgc tttccttgat 43740
gaatacatta gttttaaggt gccacagttc agtccacatc tccatggtct gctgctgatt 43800
tttattctct ttctctccta cttatagagc aggtatcttg agaagccaat ggagattgcc 43860
ggcattgtgg cccgggtgct gtgggaagaa tcacgccttc tacagactgc agccactgog 43920
cctcagggtg gacctgagac aaaaacaaatc cctgggtctgg gaggaatgga aaatcaaaac 43980
actttataat gagataaatt attagatcta ctaaaaaaga aggaaaagaa attaaataga 44040
tcaataatca taaaaatata ttgaaaaact ctaaaaaana agaaagtcc accccccaaa 44100
atacattgaa aaactctaaa aaaagaaaag ttccaccaaa agaatccaac agaccctgg 44160
gtttaaaagt tttgttttgt tctgacaaat tttctttgtt tttctttttt tttttttctg 44220
agacagagtt ttgctcttgt taccagcgt agagtgcaat ggcgctctt ggctcactg 44280
caacctccac ctccagggtt caagtattc tctgcctca gcctcaagag tagctgggat 44340
tatagcctgg tgcaccaca cccagctaag tttgtatttt tagtagagac ggggtttctt 44400
catgttggtc aggtggtct cgaactcctg acctcaggtg atccgcccgc ctcagcctcc 44460
cacagtgctg ggattacagc cgtgagccac tgtgccggc ctgttctgac aaactttcat 44520
agtacagatt attccaatc cattcaaaat tttccaaagt ataggaaaac aagggatgtt 44580
ttcagcttat tttatgagc tggaaaaatc ctcatatcaa aacctaaaaa acagccaggt 44640
gtagtagctc acgcctgtaa tcccagcact ttgggaggct gagacgggca gattgcctga 44700
gcctcaggag ttccagacca gctggggcaa tgtagcgaga cctcatctct cttttttttt 44760
ttttttgaga cagagtctct ctctgtcgtc caggctggag tgcagtgggt ccatcttagc 44820
tcaactgcaac ctccgcctcc caggttcaag cgattctctt gcctcagcct cccgactagc 44880
tgggactaca ggtgtgtgcc accaagcctg gctaattttt tgtattttt tttagtagaga 44940
tggggtttca cctgttagg caggatggtc ttgatctcct gacttcatga tccaccggcc 45000
acagcctccc aaagtctgtg gattatagc atgagccacc acgcccagcc tttttttttt 45060
ttttgagaca gagtcttgt ctgttgccag gctggagtgc agtggcgtga tctcagctca 45120
ctgcaacttc tgccctccag gttcaagcta ttcccctgcc tcagcctccc aagtagctgg 45180
gactacaggc gcgcgccacc acaccagct aattttttgt gtttttagta gagatgggg 45240
ttcactgtgt tagccaggat ggtctcgatc tcttgacctc gtgatccgcc cgcctcggcc 45300
tccc aaagtg ctgggattac aggcgtgagc aaccgcacct ggcttaatta aggatctttc 45360
taaacacaag aaagaatatt tatcagaaac caaagggagc atgatgcaca gtgggtgaaac 45420
actattctca gtaaaaacag caaaaagataa ggatgtcttt taccattgat acttttctga 45480
gggatccagc ctatgcaaaa agaaaaagaa atgagggtag aaatattgga aagcaaggga 45540
cagaactctt attatttaca gatagatagg tcttctcga agatccaaga gaacaaaaac 45600
taacaataac aattggaact agcaaggttt agaaaggcca ttgtatacaa gataaatatt 45660
tttagaatct gcagttcccc taatcagtag cagcagtaac ctgtagaag atgtaatgaa 45720
agtaagatc tgggccaggc acgatgtctc acgcctgtaa tccaagcact ttgggaggcc 45780
aagtgggca gatcatgag tcaagagatt gagaccatcc tggccaacat gatgaaaccc 45840
catctctact aaaaaataca aaattagctg ggtgtgggtg tacggcctg tagtcccagc 45900
tactcgggaa gctggggcag gagaatcgct tgaacctggg aggcggaggt tgtagtgaac 45960
caagattgag ccactgcact cctgggcgac agagcgagac tccgactgaa aaaaaaaaaa 46020
aaaaaaaaag aaagatctga ttcatagtat taaaactaaa tgtatgcaat ttgcataac 46080
tattggtatg tatgggaaaa tatctgaaa cacatatact aaatcattaa agtagtcggt 46140
cataggagac ttttttactt tctgtgaggg gttttaccgt ctttaatac ctataatcag 46200
ggacattttt tctttttctc cgtgaccccc tgctttttaa aaaattgtgg tgaatacac 46260
ataacattac atttcaaat tacctttgta acctttgtt ttttttttt tttttgagac 46320
agctcactc tgtcaaccag gctggagtc agtgggtgta tcacagctca ctgcagcctc 46380

ES 2 718 082 T3

aaccacctgg gccctagcga tcctcctgcc tcagccttat gagtagctgg gactacaggg 46440
acatgccacc atgcccagct aatTTTTTTTT tttTTTTTTTT ttggtagaga tgggctcttg 46500
ccatgTTTT ccaggctggg ttgaactcct gggctcatca actgatgaga aagagctctc 46560
caggcagaaa gaagatcatg ttcaaagaca gaaacagaaa tgtgtattct tgggagaagt 46620
gtagaaagt cagcatctga ttgggtcggg gaagacaage tagtcaaggc cacatgatgt 46680
tttaattagt catgcctaac agtggggccc tggaaagaca gtttaccaca aggggccaac 46740
tgctcoggtt tgaaccgcga gccctgccac ttgctctgta accttaagta aacaattttt 46800
actctctctg ttctccaat gggagtgata acaatacctt ctcatagaa ttaattcata 46860
catgtaaaat gcttagaaca gtatctgaca cataaatgca aaataattta actgctttct 46920
gctgctgctg acatcactat catcaccctc accattactg taggaaatgg ggaccagtg 46980
aagaattttt ttttttctt ttgagacaga gtctcactct gtcaccagg ccggagtgca 47040
gtgacgcgat ttccggccac tgaacctct gcctctcagg ttcaagcgat tctcatgtct 47100
cagcttccca agtagctggg attacagcca tgaccacca cactgggcta attttttcta 47160
tttttagtga gatagggttt caccatattg gccaggctgg tctcaaactc ctgacctcag 47220
gtgatccatc cacctcggcc tcccaaagtg ctgggattac aggcataagc cactgtgtcc 47280
ggccctagtg aggaatttta agcagaaaac tgatatgctc aggtgtgagc gaggtggtag 47340
gtaacactta ctgtgcagtg ccctgtagcc caagaggtta gcacacaggc atttgctcag 47400
gcagcactag gattttctgc tgtggaaaa ctttgtattt tatcctgctc cacaagataa 47460
aaataagttg ttttaagtcaa ttggataga ggctccaact taccatggga ggtaggaaag 47520
ccaaagtatt cccaaggtg ttttcaatcg tacggattag gggtctgcaa actgtgagcg 47580
tggcccaaat ccagcctgct gcttgttttt gtaaatgagg ttttttcgga acccagccac 47640
actcatttat ttatgcatta ctgtggctg ctttgggtct gcagtgccag ggctatttgt 47700
ggcagggact gtatgacca ggaaccaaa aatatttacc ctctgcctt tagagaaaaa 47760
gtttgcaacc cctgatataa agctataagt tggttatttg tggcctcaac ccaggcctca 47820
ctgctatttt ttctgtttac aatacctggc atgctcttaa gtgtctagaa ttggttaaag 47880
atagaagagt ggatgtaatc cctgctacca aggctgtca gcctagtgg gattataagt 47940
acacaaacac tcaaagttag aaaaacacag aaaaggatgt gtgtcatttt gtctaaggaa 48000
gttgaataag atttctcagc aaaagaaaca tttgaactga atttgaaggt gactgagttc 48060
aggtgtgttt gggctgaagc ccaggccatg ctgagtggat agcgggtggg aagagagtgt 48120
ggaaacacac tgcctcagc gaagagttgg gactctgggg tgaccaaggc acagggaagg 48180
aaagttgaag ttatcaattg tgtgaaacag cttctctgtg tggcctgaga tgtttatagc 48240
tggaaagcagt ggggagccaa tacagttttt tacgaaggtt tagaggtgg gtttctgtgg 48300
gtgatogtta atcatgtttt ctccctttaa gtgtagtcct gcttgagaaa tagacatgag 48360
aaaggaatga aggttaaac atcagctgta ttgttgtaa aactagaatg gaaagtgtgg 48420
cttgagctgg taaccatagg ggctttccaa tgcctgtgcc ctgagttaga tcttggggta 48480
gagagactgg atgtgcagag cagcaccctc accccaccct agccatccat atggagcttc 48540
agctgccata gaccacaag gcagagggat aggcctctag acctgctctc agaaaccagg 48600
ctgctgctct tgcttatggt gggccctagg aaggcaagag tgagaggagg gaggcaccag 48660
cttaggtgct gggtctcttg aagatctgtg tgtacacaga gtctttctct ccatcttacc 48720
aatcagatga gtcactgtca ctgtgggaag aagttagggc atgggtcacc ttcccaaac 48780
ttctaagaag tttgtattct gtgggcttgg atagggacca tgggaaagga agagaatggt 48840
tgccataaaa actggctgta gtgtggcctc aaacttctgg acttaaatga tcctcccacc 48900
tcagcctccc aagtactag aactacaggt atatgccacc atgccagct agttaaaaaa 48960
aaattttttt ttttttttgg ttgagatgag gtctctttct atgttcctg ggccogtctc 49020
aaactcccag cctcaagtga tcctcctgcc ttggtttccc aaagtgttag gattataggt 49080
gggagctacc atgcctagcc caagcctgta atttttttt ttttttttg agatggagt 49140
tcacttttct tgctcaggct ggagtgcctg gcgcagctct ggctcaccac aaactccacc 49200
tcccgggttc agcgattct cctcctcag cctcccagat agctgggatt acaggcatg 49260
accaccaagc tcagctaact ttgtattttt agtagagatg ggtttctccg tgtcogttag 49320
gctggtctca aactcctgac ctcaggtaat ctgccacct tggcctcca aagtgtctgg 49380
attacaggca tcagccaccg cacctggcac gaacctgtaa tttttaagt tcatatgcta 49440
tttattttt gttatttctt taattcattc attcatttat tcattcgaga tggggcctca 49500
ctatgttgac taggtagtt ttgaactcct ggctcaagc agtctccca cttcagcct 49560
cccaagtgtc gatattatag gtgtgagctg ctacatccag cttctttct tcttttctt 49620
tttccatgtc ctatttgaca ttttccaagg taccagctc cccttctccc caagataata 49680
tcttttaata tggaaattca tccctagggc aggactttt ttttattatc cctcagaaat 49740
atactggaca ccacgtttaa gtagacatcc aacatctgct gtcataaatt gttttgaatt 49800
ttttgacata cttgcccatg aggtttttga aggcataagc catgtcttag ctgaacatgt 49860
ggctcttag tgcataaag ggggtttatg gtatgacctg tgtagtgtca cctgtgtagt 49920
gacagcacca ctgcctctgt ttccctcct cttgtgatgg cagcagctc tcaagccaaa 49980
caagaagggt agttagggtg ggatggaagc tgggtagagg tattcctctc cccatagttc 50040
tgtgtcaca tgtcattga cctcctttt ggcagcaagg gggccaggcc aaccaccoca 50100
cagcagcctg ggtgacggag aagcagcaga tgcctggagca gcacctcag gatgtccgga 50160

ES 2 718 082 T3

agagagtgca ggtgatgcaa gttacaagcc tcgggcaggg agctttcatt aatTTTTTTT 50220
 tttttttttg agacagggtc ttgctctgcc actcaggctg ggctgcagtg gcatgatcac 50280
 agctcactgc agcctcgacc tctcaggccc aagcgatcct cctacctcat cctcccaagt 50340
 agccgggacc acaggcatgc accaccacgc ccagctaatt aaaaaaaaaa aatTTTgtaga 50400
 gatgggggtc tcctctgtgt gtccaggctg atcatgaact cctgggctca agtgatcctc 50460
 ccaactcagc ctctcaaaat gctggcatta caggcgtgag ccaactgcacc tggccaacag 50520
 ggagccttct ttgggggata ctgcctgcag gtccctgcag tatctTTTTT gaggtTTTgg 50580
 cttcaattga attctcctca gaaactttat attttctgtt cccaaggaaa tctttcttta 50640
 cttctgtttt tttgtttgct tattttaaac aggatctaga acagaaaatg aaagtggtag 50700
 agaatctcca ggtgactttt gatttcaact ataaaaccct caagagtcaa gggaggcaag 50760
 gaatattaga gatgttaaaa tctctagaaa gtgagttgtg gtgtttgagt tgaaagactc 50820
 atttgtctta actctgttta gatcttaagg cgggcggggc gcaagggagg tacgggtcct 50880
 caaaggagcc tgtcatttaa ggacaggagt attccctcag gtccaggagt attccctcag 50940
 gtccaggagt attccctcag gtcaaggagt attccctcag gtcaaggagt attccctcag 51000
 gtccaggagt attccctcag gtccaggagt attccctcag gtccaggagt attccctcag 51060
 gtccaggagt attccctcag gtccaggagt attccctcag gtcaaggagt attccctcag 51120
 gtccaggagt attccctcag gtccaggagt attccctcag gtccaggagt attccctcag 51180
 gtccaggagt attccctcag gtccaggagt attccctcag gtcaaggagt attccctcag 51240
 gtccaggagt attccctcag gtccaggagt attccctcag gtccaggagt attccctcag 51300
 gtcaaggagt attccctcag gtccaggagt attccctcag gtccaggagt attccctcag 51360
 gtccaggagt attccctcag gtccaggagt attccctcag gtccaggagt attccctcag 51420
 gtccaggagt attccctcag gtccaggagt attccctcag gtccaggagt attccctcag 51480
 gtcaaggagt attccctcag gtccaggagt attccctcag gtccaggagt attccctcag 51540
 gtccaggagt attccctcag gtcaaggagt attccctcag gtcaaggagt attccctcag 51600
 gtcaaggagt tttttcttcc ttgcagaca tgcaagatct gaatggaac aaccagttag 51660
 tgaccggcca gaagatgcag cagctggaac agatgctcac tgcctggac cagatgcgga 51720
 gagtaagggc ataggtcgga ccaactcccc catgtgtctc gctcactgc gggatttcag 51780
 cgtcttgtgg cagaacttgc ttggtttcta agaagttcct gctctggagt tgactaaaga 51840
 atgtggttag agacagtctc aggaaatgtt ttctgacttt gttttggttt ccaaccagag 51900
 catcgtgagt ggcctggcgg gctttttgtc agcgatggag tacgtgcaga aaactctcac 51960
 ggacgaggag ctggctgact ggaagaggcg gcaacagatt gcctgcattg gaggcccgc 52020
 caacatctgc ctatagctgc tagaaaaactg gtaaaaggatg aaagaagctt ttcccttctt 52080
 tctcgaaagc tagattgaa actgatctta actgcaggcc cacagaatg gtactatc 52140
 tccaactggy gactttttcc atattcaaat tttagcccaag aattaaagtt ttactttat 52200
 ttccggccagg cgctgtggct cacacctgta atcccagcac ttggggagac caagatggg 52260
 ggatcacttg aggtcaggag tttagacca gcctggccaa catggtgaaa acacatctct 52320
 actaaaaaca taaaaaatt agccggcgtt ggtggtgcgc acctgtagtc ccagctactc 52380
 tgggcggtcg aggcaggaga atcaactgaa cctgggatat ggaagttgca gtgagcggag 52440
 atcttactac cgcacaccaa ccagcctggg agacagagt agactccatc tcaaaaaaat 52500
 aaaaaataaa taaagttttt actttatttg gagaaacttt gttttaaaaa atgtatttat 52560
 attattatat ttttaagtata ttttacttaa taattcaatt aaggcttttg gtttaactgt 52620
 atttaacaga tagacaaacc ttttaatttt agttatttta gtaatctaaa atgacacatg 52680
 ccctttttta gggaaaaaat tcaaatacag aaaattaatc aagagaagaa aaaattttta 52740
 aatgaaatca tcagcagtag tagtagttaa aatttagttg atgctcaatc tagacatctg 52800
 tcattatgta tatacacatt atgtatatac acataaagat agaaatttat acagtttata 52860
 ttaggatcat ttttttttct ttttttgtag tcagggtctc actgtgttac ccagtctaga 52920
 gtacagttat gcagtcagtg ctcaactggag ccttgacctc ctgggctcag gcagtcttcc 52980
 caccttagcc ttctcagtag agggactac aggcattgcac caccacacct ggctaatttt 53040
 taaatttttt atagagacag ggtcttactt tgttgctctg gctggctca aattcctggg 53100
 ctcaagggat catcccactt cggcctctca aaagctctgg aattatagat gtgagctgcc 53160
 gtgcccagcc caggatcttc ctttatatgc ttttctgtaa ttgcacttt taccttcatc 53220
 cagcatatct tactgcaacc cttcctgtgc aaggccctat agtgagcatg ttgcaccagc 53280
 ttgccttagg agaaacttga gatacagagc ctgcaactgga aatttagcgc aactctacat 53340
 gagaatgcct gtctattcat atcctcacta accctgagtg ttgttaattt actgaaagca 53400
 gttttaaatg cttcctgacc agggaacgaa gaagcttaag ttctgggaaat gggaggatag 53460
 aagtgccaga aaagagctca ggaattcaga aatccctgca cgggtccccc tccctctcct 53520
 ttcaactttct gtctttctgg tcttttggtc tttgttacac tagtgataaa ccatcaaaga 53580
 atgatggaat gatgctaact tctctctttt ttttaatttt ttgagacaga gtctcactct 53640
 gtcaaccagg ttagagtgca gtggcatgat ctgggcttac tgcaacctcc tccctccagg 53700
 ttcaagcgat tcttagtcac aaccttccaa gtatctggga ttacaggccc atgccaccat 53760
 gcctggctat ttttttगत tttagtagat cgacctgcct cggcctctca aatTTTggg 53820
 attacaggtg tcagccactg cacctggcct aatatctcta ttcttgaga tagatttaat 53880
 gagcttttct tcctctcta ttcaattatt ccttgtgcat gttatcaata ttttgaaca 53940

ES 2 718 082 T3

taatgtcatg tcctttgatc agttgaaggc tgacattgaa aaggcttatg gggattgggt 54000
 gttgtggctc acgcctgtaa atcccaatgc tttgggaggc agagtcggga ggatcacttg 54060
 aaccaggag tttgagacca gcctgggcaa caaagtgaga tcccatcctc acaaaaattt 54120
 aaaaaactag acatgtgcca ttacacttca gcctgggtga cagagtgaga ctccatctca 54180
 aaaaactaaa ctaaactaaa caggcatggt ggcacacacc tatagttcta gctactcagg 54240
 aagctgaggt aggaggatca ctcatgtcca ggagttggag gaggcagtga gctatgatca 54300
 tgccattgca ctgcactagg ccacagagtg ggaccctgtc tcaaaaaaaa aaaaagaag 54360
 aaagaaaaa aagggctcat cccttctctt catgcaaggg gatgctaagg 54420
 cccatgatgg tgaagggcct ggcaaagctt gcacagatag tgtgtgacag agctggctca 54480
 aaccatctt tgggagctgt ctaatctctt tttctgagtc tttatgttca tagacaagtt 54540
 aggatgagta aagtaagtc taaattccat atttcgtgtt ctgcatact gggctcagat 54600
 gcttgtcatt ttccagtgat aactccatca atgcctccta gtggataaaa ttttaatact 54660
 tcttgtgtgc ccagccccct cttagaaatt tgagatttta ggaagggact agtaataaaa 54720
 ggtaaaataa attattttct gggcaggcat ggtggctcac acctgtaatg ccagtaactt 54780
 gggaggtcga ggcagatgga tcacctgagg tcaggagttc aagaccagcc tggccaacaa 54840
 ggcaaaatcc catctctact aaaaatgcaa aaattatccg ggagtgggtg tgggtgcctg 54900
 taatcccagc tacttgggag gctgaggcag gagaatcact tgaacttggg aggcggaggt 54960
 tgcagtgagc tgagactgtg ccactgcact ccagcctggg caacagagta agactctatc 55020
 tcaaaaaaaa aaaaaaaaaa tcaaaaggcca ggcgagtggt cttacacctg taatctctca 55080
 ggaggtcag gcaggagaat cacttgaacc cgggaaatgg aggttgagc gagccgagat 55140
 tgcaccactg cactccagct caaaaaataa ataaaaaat aaattatttt ctttttttat 55200
 ttatttttc agcatccacc caacatggtg aaaaattcct cttttcttaa tgcactgaa 55260
 ctgtaaaactt aagatgaaaa attgtaaat tcatgctata tatatttca cacaataaaa 55320
 aaattccttg ttcttattgt agtggctctc atgtcttca ttttctctc ccttctcca 55380
 tctcacctgt atacattcac tttggtaatt agcatcttc ttaatttatt ggcaggataa 55440
 cgtcattagc agaatctcaa cttcagacc gtcaacaat taagaaactg gaggagtgc 55500
 agcaaaaagt ttctacaaa ggggaccca ttgtacagca ccggccgatg ctggaggaga 55560
 gaatcgtgga gctgtttaga aacttaatga aaaggtaatt tagcatcctt gtcccttcc 55620
 ctcatctaaa aaatacctaa agactcacgt ggtagagtga gaggcggct gacttctggt 55680
 catggccctg gcgctgagc ccactctctc tttcctcagt gcctttgtgg tggagcggca 55740
 gccctgcatg cccatgcac ctgaocggcc cctcgtcacc aagaccggcg tccagttcac 55800
 tactaaagtc agtgaggcca tgccacttcc atttccagta gagattttac tgaaggacac 55860
 tgttaggggt aggtagagt tggtagcag ggtcattctt tccaggtgtg gtgtcacag 55920
 cagtacactg ttgcggggtt ggaattgtt gccatactat ctgcttgctc tctgattctg 55980
 atgtcaaaag caaaagagca gtcatcttt tgaaggtacc tgggcatatt cctatgattg 56040
 tagacctgga gtctcaggcc acagcttctc cttctgcca agggacaaa taatgtcatc 56100
 tatttctgt tctttgagc tactcttccc tgtggatttt aagggaaga gtaaggctta 56160
 gtgatgggga agctgagag ccccaggcca ggtgggtggt gggcctgtag ggtgaggtg 56220
 tactttcaca ctcaagtcag aacagggtgt ctggggtttt gaccttctgc agcaaaattt 56280
 ccctcctcag aaacttagta tgggtgtcgg tttcaggatt aatagaacaa aatgccagct 56340
 gcacagcatg tgttctgtat atatttttca ttatattgct ttgattatcc ttttgtgaa 56400
 ctctcacaac ttttaagttg tagttcttag atgtttctc agtacctttg gcttgaagga 56460
 gtgatactca tcttttgtt ttgtttgaga caggttctca ctctcaccca ggtcgtgtg 56520
 cagtggcatg atctcagctc actgcaacct ccatctccca ggttcaagt attcttctg 56580
 ctcagcctcc tgagtaactg ggaatagagg tgcgtgccac cacaccggc taattttttt 56640
 ttttttgaga cagagtctcg ctcttccggc caggccagag tgcgtgtgca aatctcaact 56700
 cactgcaacc tccacctccc aggttcaagc gattctcctg ccttagcctc cctgagtgc 56760
 tggaccggca cactccacca tgccoggcta atttttgtat ttttagtaga gacagggttt 56820
 ctccatggtg cccaggctgg tctcaaaact cctgacctca gtaatccacc caccccgcc 56880
 tccaaaagtg ctgggattac agatgtgagc caccacgctc ggctttttt ttttttttt 56940
 tttttttgag atggagtctt tctctatcac ccaggctaga gtgctgaggt gtgatctcgg 57000
 atcactgcag cctctgcctc ctgggttcaa gtgattctcc tgcctcagcc tcccaagtag 57060
 ctgggattac aggtacctgc caccatgccc ggctgatttt tgtattttta gtagagacgg 57120
 ggtttcacca tcttgccag gctgggtctc aactcctgac ctgtgatcc acctgccttg 57180
 gcctccaaa gtgctgggat tacagggtgt agtcaccgca ccagcccta ttttaatttt 57240
 tttaaagaga gagataggg ccaggcacgg tggctctcgc ctgtaatccc agcactttgg 57300
 gaggccaagg tgggtggatc acctgaggtc gggagttcga gaccatcctg accaacaatg 57360
 agaaactctg tctctactaa aaatacaaaa ttagctgagc gtggtggcgc gcgctgtaa 57420
 tcccagctac ttgagaggct gaggcaggag aatcacttga acccaggagg cggagggtgc 57480
 ggtgaacgga gattgcgcca ttgcactcca gcctgggtaa cgagagaac tgtctcaaaa 57540
 aaaaaaaaag agaaagagag ataggatctc gctctgtcat ctaggctaga gtgcagtggc 57600
 atgatcatag atcactgtag ccttgaactc ctgggcacaa gtgatcctc tgcctcagcc 57660
 tcccagtaaa ctgcgactac aggtacatgc taccacaccc cgtaattttt taaatttttt 57720

ES 2 718 082 T3

atagatgtgg gctctcactt tgttgcccag actgttatgg aactcctggg ctcaagggat 57780
 cctcccagct tggcctccca cagtgtctgag attatagatg tgagcctgta attatagaca 57840
 gcttggccta tttacctgtt ggaatgaag aattatgaat tttacatttc ttcaagaaa 57900
 ggttatggga gagtactga ctttttttcc ttggattttt tctttttaa taggttgctg 57960
 gtcaaatcc ctgagttgaa ttatcagctt aaaattaaag tgtgcattga caagtaagta 58020
 ctctatctt agctctgttt ttcaaatgag gaatagaaaa atgagaactt tgacagacat 58080
 catttgaact agagactctg tctttattca gagatcttca ttttgtggac aaaagtttc 58140
 aaaagccttg aggtgcattg tcatttacgt gtctgaacaa agccacaaag ctgggggtac 58200
 agatttgatt tgtggttgcct attgtgacaa ccagtcctc ttttccttgt ttagttttt 58260
 acttgtacat gtcattcatg catattatat ataagactga gatcatgtgt taattaacga 58320
 ctgggatacg ttctgcaaaa tgtatcatta ggcaattttg ttgtgcaaat gtgtgagagt 58380
 atatagtcct tacacaaacc tgggtggcag aacctactgc acacctacgc tatgtggcag 58440
 agcctactgg tcgtaggctg taaacctgta cagtatgtta ctgtgctgaa taccgtaggc 58500
 aattgtaaca catctcaatg aagtaggaat ttttcagctc catgataatc ttatgggacc 58560
 accatcatat atgcattttg ttgttgaccg aaacgtcgtt atatatctt tccatacata 58620
 gcatgtggaa agaatagatc tctttttttt aattgttcca cactttacca tataatggaa 58680
 tacgcaaaat ttcaacaatc ctttcaggat gtaaaataca tataccctt gacgacatta 58740
 gaaaagagaa aatgtgggccc gggcgcggtg gctcatgcct gtaatcccag cactttggga 58800
 ggcgagggcg ggcggatcac gaggtcagga gatcgagacc atcctgggta acacggtgaa 58860
 acccctctc tactaaaaat acaaaaaaac tagctgggcg tgggtggcggg cacctgtagt 58920
 cccagctact caggaggctg aggcaggaga atggcatgaa cctgggagggt ggagtttga 58980
 gtgagccaag atcacaccac tgcactccag cctggggcag agagactcca tctcaaaaa 59040
 aaaaaaaag aaaaagaaaag agaaaatgtg gctgggcccg gtggctcagc cctgtaatct 59100
 cagcactttg ggaggctgag gtgggcagat cacctgaggt cgagagttcg aaaccagccc 59160
 gaccaacatg gagaacactt gtctctacta aaaatacaaa attagccagg tgtgttggcg 59220
 catgccctga atcccagcta cacgggagc tgaggcagga gaatcacttg aactcaggag 59280
 gtggagggtg tggtagccg agatcacacc attgactcc agcctgggca acaagagcga 59340
 aactatctca aaaaaaaaaa aagaaaaaag aaaagataaa atgcattctt atttttagtt 59400
 gatgtaatta tgtggaatt tcatgaggat gcaactgaaa ataatgaaat aagggagttg 59460
 acgaaggtg taggtttaat aagtacatat gcaatatgaa acatagttc cctctcctat 59520
 ggggagggcaa ccaactgtgc ctgctacgca gaggtgttat gttgcgctga tcaactgtaa 59580
 ctgaatagtt taaagaaatg ccaggagca cagaggtttt tcatgacag taataacag 59640
 gtgtcaaaag tagctttttt gaagaaacac agagcctatt ttattaacaa cagtctgtgt 59700
 tcttacagag actctgggga cgttcagact ctgagagggt aagttcagcc tagaggctt 59760
 cttttgttcc gtttaaccta acttcatcct cgggactctt ggtcacctac atagttgatt 59820
 gttcccctgt gattcagatc ccggaaattt aacattctgg gcacaaacac aaaagtgatg 59880
 aacatggaag aatccaacaa cggcagcctc tctgcagaat tcaaacactt ggtatgtggg 59940
 aggagctccc cttcacaaaag ggcctctggc tgcgggagag ggctagggag agcctcacag 60000
 gacacctgcc tttttctttt ctacacagacc ctgagggagc agagatgtgg gaatgggggc 60060
 cgagccaatt gtgatgtaag ttttgttggg gatgaaagac aactgggggt ttttcttga 60120
 gggagagagv ggtaaaagatc cttcttaatc ccagaatta gaaacatcaa cctgttcttt 60180
 cagctgtagt tattccaaaa agtcacttca ggccaaagt acatgaacag aagttccatg 60240
 tgccatggag ctctctggct tggaaacatt ccgtgaatat ctgggagttg gctcctcctt 60300
 aaggagaagt ggaaggtccc ttgctgagtt gttctccaca cccatgtggt ataaagcagc 60360
 tttccacctt gcctggggct ttccaaattc cccatccagc tctgcccgt gaccctgctt 60420
 ggctcoattt ttagtgccct gtttttctct cccactgagg tgggatagag ggtgtaaaag 60480
 caacagattt gagttaaact ttaaaataaa tgaccacct gcattagett gcttaggaaa 60540
 agagtacata aaataaaatg acaaaacaaa acccatctt gttctttatc ccccttattt 60600
 tctgcttttc attgattcag attattggat tcttattgtc aagaataaac tttaaacaaa 60660
 caaacaaaaa aaggtaaatg tgacggaag ctagttttca gtcattttta aaattgtga 60720
 tgccccgttc tttttcttac atttgtcccc tgaacaattc ttctcttta aaatgtagca 60780
 gtcctagctg ggcgtgctg ctacacccc gtaactttgg atgccaaggc aggtgtgtca 60840
 cttgaggtca ggagttcaag accagcctgg ccaacatggt gaaagcccgt ctctactaaa 60900
 gatacaaaaa tttagctgggt gtggtggtgc acgctgtag tcccagttac tggggaggct 60960
 gaggcatgag aatcgcttga acctgagagv tggagcttgc agtgagccaa gattttgcca 61020
 ctgactcta gcctgggcaa cagagtgaaa ctctgtctca aaaaaataaa taaaataaaa 61080
 tgtagcagtc ctttttaaaa atgtggaatt ttacttgaca gttagagtga gtagcctgta 61140
 tgcaatgata tgggaaaaatg tacatgacat attaaagaaa agcaaaatgt aaaataattt 61200
 gaatagtatt attagtatat gtgttttaaa aatacactat actcttatgt gtattcatat 61260
 gtatattaag aaattctgga ggaatatacc agcagtgcta tgtgtattag tgctgctgtt 61320
 ggtatccatg gctattctag actgtctctg tgatatttgc attttaaact gaatatatta 61380
 cttttataat cagaaaaata gtattaaaaa tgaattataa ttaatttct tttttctttt 61440
 ttttttttga gtcggagctc cgttctatcg gattgcagtg gtgogatctc agctcactgc 61500

ES 2 718 082 T3

aacctctgcc tcctaggttc aagcgattct cctgtctcag cctcccaagt agctgggagc 61560
ataggtgcat gccaccacgc ctggctaatt tttgcatttt tagtagagac aggggtttcac 61620
catattggctc aggtctggctc tgaactcctg acctcgtgat ccaccatctc cggcctccga 61680
aagtgtctggg attacagcca tgagccgctg tgcccagact agaattcaat ttttgagaat 61740
tcattgacaa ctctactta aaataaggtt gctgtactga tgtgagacat tgtttagtc 61800
agtttgaaaa acaatttggc agtataaaaa tgaacatacc tgtaaaccaa cggtgccatt 61860
cccaggattt aaatgacagc aaatctttgc atatatgtcc caggagacat atataaagt 61920
gacatcagcc tgattataag ctctaaatgc aacccaaata aataccatc aacattagaa 61980
tgaatacatt atttgtggtg tagacacaat ggaatactcc gcagctgtga aaaggaatac 62040
actgcagata cacataacca tgtggattca tttcacatca agtgaaaagt gaatcccaaa 62100
agaattcatt gtagtccata agtgaaggt tcacaaatgt ccaaaactaa acaatacctg 62160
cattgcttag ataaacaaat atggtaaaac tgtaaaaaaa caaaacaaa caagacaaa 62220
aggcttagga aatgataaac ccaaagaca aaatagcagt ttttctgag ggaggagga 62280
aggggatggg gttggggaag ggcaccaga gaattttagg agttagggac ttttcttaa 62340
attgaatggt gggttcataat tgtttttgta ttctttgtgc cttacgtatt ttacaaataa 62400
ccaattggat ctatgtaata ttataataca aactgagtaa aggattaggt tgaggatcac 62460
agcattggaa gttcttggtg ttgaagagag taagtgcoga gcaagttgtg tcctcggcag 62520
tttgtttgtg accacctggt ggcttaccct tcttgggtgt gtgaggcttg gcatgtcact 62580
ttccttggct gtagtctata ctagtgaatg ccattctctc tgaggaaaag tgcctctc 62640
ttttttattg attgactgat tgattgagac agagtctcac tctgtcacc aggtcggagt 62700
gcagtgccgt gatctcggct cactgcatcc tctgcctcct gggttcaagc gattctcctg 62760
cctcagcctc ctgagtagct gggactacag gcgccacta ccacaccag ctaatttttg 62820
tattcttagt agaaacgggg tttcaccaaa ttattggcca ggctggtctc gaactcctga 62880
ccatgtgatc cacctgcctc ggctcccaa aatgctggga ttgtagtgtg gagccatcac 62940
gctcagcctt ttttttatt taatttaatt ttttttaag acagggtctc actctgtcac 63000
cccagctaga gtcagtgcc acaatcatag ctgcctgag cctccatctc ctaggctcaa 63060
gccatcctcc cacctcagcc tctcagtag ctggggctat aggtgtgcac caccacacc 63120
agctaatttt tgtattttt gcagagatgg agttttgtc tgctgcttag actggtctcg 63180
taactcctgg ctcaggcaat cctcctgctc tggcctcca aagtgtctgg attacaggca 63240
tgagccacca cacctggcct aagagtgtcc ttctcgttac ttaggcttc cctgattgtg 63300
actgaggagc tgcaactgat cacctttgag accgaggtgt atcaccaagg cctcaagatt 63360
gacctagagg taagtctgc agcagaatcg gtgagaggct acgtacaggg gtgactcagg 63420
acaaaaactt cactgggat tttacaaga gaaggtggaa tgattactgt ttgttaaca 63480
ctgtgtttat ttttcttac ttttctcaa aaaaatcctt ggcatccat ctggcaataa 63540
agtcttgctt gaatgcttag aagatgtgtg tatattcagc tttcagcaa ctgatatga 63600
aaatctctat ttgaaaattg attggccggg cgcggtggtc cacgcctgta atcccagcac 63660
tttgggaggc tgaggcgggt ggtcacgag gtccaggagt cgagaccagc ctggccaaca 63720
tgacgaaacc ccgtctctac taaaatacaa aaattagctg ggtatggtgg cggacgccta 63780
taatcccagc tactcgggag gctgaggcag gagaatcact tgaacctggg aggcagaggt 63840
tgacagtgagc tgagattgtg ccattgcact ccagcctggg tgacagagtg agactccgtc 63900
tcaaaaaaaaa aaaaaagaaa ttagaactga cttataaag tttgggcata agagtcttag 63960
cagccagtggt gtttagtata cagaaaattg tggcaatgac attctcctt cccaactttc 64020
ttgattttta aattaagata tacctagaaa agcaggaatc ctggctcttg attcctgaga 64080
cctccctggt tcatgtgaag atacagcttc aagtcttggg gaatgcctcc aaggtcttaa 64140
aaatggggaa tctgtggatt gtgagtcaag ctttgagcaa gtcaggtttt acaagggacc 64200
ggtatattcc gactgcagcc tgagtttgtg ggccacgctg ggcattctt ccactatgag 64260
tgctcactga gctgactcac tcacactcct cgctagagt tggcagcagg tgtggtttat 64320
ggcatgtcct tcattctga gccccgtgag atgcccgtga agagatttcc aaggctgtga 64380
gagcccctct gcctccccg ctcagctccc actccctccg cagaccact ccttgccagt 64440
tgtgtgatc tccaacatct gtcagatgcc aaatgcctgg gcgtccatcc tgtggtataa 64500
catgctgacc aacaatccca aggttagtgc cccctcctt tagttggtgc cccgggatct 64560
cttgcgactt aggggtacct agtatagaca atgagcacca tcctcatct aacaagcaa 64620
atgtgttctt tccaatagaa tgtaaacttt ttaccaagc cccaattgg aacctgggat 64680
caagtggccg agtctctgag ctggcagttc tctccacca ccaagcagg actgagcatc 64740
gagcagctga ctacactggc agagaaactc ttgggtccgc atttaccctc ttctccctcc 64800
cgcccaccgg cccagaaaag ggatccggcc cataggcctg ttcatttggg ccatgtctac 64860
tgagcattag gccatgtttc tttcctgagc aaggcgtgtg gctggtgcca ggaacaggg 64920
gagttgggga gttggggtgc agagacagtt tgcagttttc agtgcaggtg atcatttttg 64980
aggtgggagg tagatttctt ttctcctggt tgctgtctca ttcaccact ctatctaact 65040
ttagaagatc ttttaagtgt gtgttggaaag gtggcactaa aggcttgaca ttccctgtcc 65100
atttttttaa taaactatag gctagttggt tttttttgtc ttattttatt tatttattta 65160
tttttttgag acgagctctg ctctgttgc caggctggag tgcagtagtg tgatctcggc 65220
tcaactgcaac ctccgccttc tgggttcaag cgattctctc gcctcggcct cccgagtagc 65280

ES 2 718 082 T3

tgagactaca ggtgctcacc accacgccc gctaattttt gtatttttag tagagacggg 65340
 gttttaccat gttggccagg atagtctccg tctcttcacc tctgtatccg cccacctcgg 65400
 cctcctaaag tgctgggatt acaggcttga gccactgtgc ccagcgtagg ctagttttta 65460
 aaaaagaatt agtggaaat tttatgtgcc acctgggcta gaagtagctt tgttctaata 65520
 aagctgttgc caccaatac acctgtctga caccgatgt cagcttgta gtgagtgtg 65580
 ctgttggttc ccagcctacc acccgaggtt ggaagagca gggggacttg ttatatcacc 65640
 ctccatccct gctgggctac ccagcaacac aagtgaatc aatgatggga tagtgttgt 65700
 cctcatgtgc acacacacaa cagtgcctac cttcaaagat gtgaaagctg attatttgt 65760
 ggccattgt gggatgaatg tgtgtgtgtt ctgttttaag aaataacctc ttgaccccaa 65820
 gctgaaaatg tactacttga ctcttttctt tccttcagg acctggtgtg aattattcag 65880
 ggtgctcagat cacatgggct aaattttga aagtaagcaa tcttgtaaa ttctcgtggg 65940
 aatgggaatg ctcacctgca cggctgtcgt tgagggctct ggcttgaagg ccctgaactc 66000
 ttggtccagc ggccagtagg acctgcctga aggtagacgg gcctgaggat ttgggtgatg 66060
 cactgcaccc ctaggaaggg aagggtggg atggcagtag acttggett cccattactc 66120
 tttctccag gaaaacatgg ctggcaaggg cttctccttc tgggtctggc tggacaatat 66180
 cattgacctt gtgaaaaagt acatcctggc cctttggaac gaagggtagg ttggacagag 66240
 tgtgcacaga tgtaaccaag tcccctgtct tcagcaagcc agtggcaggg gatggatgcc 66300
 ctgttagcaa tgaacaactt gttcctcctc cttggctcca ggtacatcat gggctttatc 66360
 agtaaggatg taagcgggct actcctgagc actaagcctc caggcacctt cctgctaaga 66420
 ttcaagtga gacgcaaaga aggagggctc actttcactt gggtgagaa ggacatcagc 66480
 ggtaagggag gctcccaccc accccacctg ctggtggctg ctgaggcctc atcactgctt 66540
 ctgattgcaa gaccctactg acccctgtgt ggtggagatg gccttgactc cctgtttcac 66600
 tcagactcgc aaaaacacatt tgcgtgactt ctaaatcctt ccagctgag gatgtgtttg 66660
 cttgtttttg cttgctccag tgactatttg ttgagaattt tgcaattta atgtattct 66720
 tcatctcttt ttctacttaa ccctgttaat atatcttacg caagtagtta tattcaagt 66780
 tattttctat gacccaacta gtagcctctt ctaattaga agccagcctg aatatttcca 66840
 cagtgccagg ccaactgaaca ggggtttcag ggtctcaaca ctagggtggc ttaagtcttt 66900
 tccccttcca ggaagaaaa aatgggcagt tttctctgag atgacctagc ttaggttcc 66960
 atgatctttc cttcccattg cctgtgacag gtaagacca gatccagtc gtggaacct 67020
 acacaaagca ctagctgaa acatgtcat ttgctgaaat catcatgggc tataagatca 67080
 tggatgctac caatctctg gtgtctccac tggctatct ctatcctgac attoccaaag 67140
 aggagggcat cggaaagtat tgtcggccag agagccagga gcacctgaa gctgaccocag 67200
 gtagtgttg attttccatg ttctggcat ttaatttttg gaaaaagtg gaaatttttg 67260
 gatccttga gatagatg gcaaatgctt gaataacctg ggggataatt atttctcctt 67320
 atgggaaaga attgtagtga gtgctttgt tgggtgacc gatgggattt gagaggagaa 67380
 tcagaatcac ttagagtatg gtatctctg ctccacagag agtgcagatg tctaaagagg 67440
 ggatacagc tgggcaatg ggtgaaacct cgtctctaca aaaaatccaa aaaaattacc 67500
 cgggtgtgtg gcacgcatth gtagtctgtag ctacttggga ggctgaggtg ggaggatcac 67560
 ctgagccaag gagtcaagg ctgtagttag cgggatcat gccaccgcac tccagcctgg 67620
 ctgatagagt gagatactgt gtcaaaaaat aaaaaataag aggggatcaa tacacatacg 67680
 tccccaaaa catgctgaa acacgagaag gaaagttag gcagttaac aggatccctc 67740
 gctggcacag tgcttcttag tagatgctag aaggtttgag gccagattt cagcccagca 67800
 tatggctttt tgctgtaac tgaacctgt cagtgtgcca gatggctga agaaggggt 67860
 tctggaggaa attattatta gctgcatggg agtatggttt aactagagt agaagagctg 67920
 ggagcatcac gtttgaagg gaagacagt actgggtgga ggggcaaggg attagtattt 67980
 agagtgtgca actattgaaa ataaggtata tttaatgtg taagaggaca tgtacttata 68040
 tgttatatat aaattattht agctgggtga agtggctcat gcctatagtc ctgacacttt 68100
 gggaggccca ggcgggagga tcaactgagc ctgggagttt gagaacagcc tagacaacat 68160
 agtgagacct tatctataca aaaataattt ttttaattt agccactgtt ggtggtttgt 68220
 gcctgtagtc ctgctactc gggaggctga ggtgggagga ttgcttaagc ccaggaggtt 68280
 gagctgcag tgagccatga tcgcaccact gcaactccagc ctgggtgaca gagcaagacc 68340
 ttgactcacc aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa gagagagaaa ttaaaaatc tgtaactctca 68400
 gctgggcatg ggggttcaca cctgcagtcc tagcactttg ggaggctgaa gcaggaggat 68460
 cacttgaggc caggaaactca agaccagcct gcaacatag caagaccoca ctacacacac 68520
 acacacacac acacacaaaag aagagaaaaga aaaaaacgaa acaaaactgt aatctctgca 68580
 gctgtcctca gtgtggagg ggtagccctg tctgttcccc ttcagcactt gctgttttga 68640
 ctctctgggt tctttgtgca ggtcttgatg gggagtctct ggtttgccat tctttgtttg 68700
 atttaacttt ctgtaactat aaagccaatg atgggctttt tttttttttt tttttttaga 68760
 ctaagtcttg ctctatcacc caagctggag tgcagtggca ccatctcggc tcaactgcaac 68820
 ctccacctcc cggttcaagc aattctcctg cctcagcctc ccgagtagct gggattatgg 68880
 gctgtgcca ccatgccag ctgatttttg tttttttgt agagaaaggg tttogccatg 68940
 ttggccaggc tggcctcgaa ctctgacct caggtgatct gccacttca gcctcccaaa 69000
 gtgctgggat tacaggcgtg agccaactgt cctggcctaa tgatgggctc ttaatgtga 69060

ES 2 718 082 T3

tcctttaggg	ttgggcctt	gccctagttg	ctgttgaaaa	aactatthtt	gtccaaatag	69120
cacacacaca	gaaacctacc	aaacttccctc	ccactttttc	ctaggaattc	cttctgaggg	69180
atthcttgag	atggggcaga	atggggcttg	gaagagggag	ttggagctaa	ttgaccgttg	69240
cctttctcct	ttgttggggt	cctgagctct	gttctctgctg	taagagttac	tcacttccctg	69300
tctgcccact	atctcccttt	gcatgtgtgc	ttcagttggg	agatctgttt	atcagcccct	69360
gccacacggc	tctttgttcc	ttctgcagag	gacgttgggg	tcccacggct	ggtccttttg	69420
actcattttg	ctttcaaggt	cccactccc	agtctgagge	tgatccctcc	attaccatog	69480
cccttctctg	gggtgggag	gccaggtcct	ttctgccc	gcgatgtcag	cgtttcctca	69540
ggggccaggc	actcatcagg	agaaaggaac	taattacttg	agtaatttgc	cttgccttgc	69600
tgagaggagt	gtgccctgag	ggactccatg	tgagtgtggt	gacgggtgtg	gggggtgtccc	69660
tgtgtattht	taaaatgggt	gccttcagga	cgatgagcat	gtgaccattt	cctctctatt	69720
tccatcacaa	gagttattatg	gtatgaggg	ctcaggttag	attatcctcc	caagactctt	69780
ctctcttctc	tctctactgg	aagcccacat	agcatttccct	tatggcttga	gggagaggtt	69840
cgagaccact	tacaaattag	ataaagtaca	tttacaatct	tgtacaaagc	cacacaatga	69900
agtcatttht	ctcagcttht	tttttttttt	tttttttttt	tttgagcctg	agtctcgcctc	69960
tatcgtccag	actggagtgc	agtggggcga	tcttgcttca	ctgaaacctc	tgcttcccag	70020
gttcaagaga	ttctcatacc	tcagcctcct	gagtagctgg	gattacagac	atgcaccact	70080
atgcctggct	aattttttga	tttttagtag	agaccgggtt	tcaccctgtt	ggccaggctg	70140
gtctcgaacc	cctgacctca	agtgatcttc	ccgcctgggg	ctcccaaaag	gctgggatta	70200
tagtgtgtgag	ccacagtgcc	cagccttgtt	tttgtttttg	ttttgttttg	acagtctgtc	70260
actctgtcac	ccaggctgga	gtgcagtggt	gcgatctcac	ctcacttcag	cctctgcctc	70320
ccaggttcaa	gtattctcc	tgtctcagcc	tcctgagtag	ctgggattac	aggcgtgcca	70380
ccacgcccag	ctatthttgt	aatthcatta	aagacagggt	ttccccatgt	tgggtgagct	70440
ggtcttgaac	tcctggcctc	aagtgatcca	cctgcttcag	cctcccaaaag	tgagggtt	70500
acaggcatga	gccactgtgc	ctggcctcag	ctatcttgaa	tgctggagaa	ttaaatcctt	70560
ttctgtctag	ggtgtcagct	ccctaaggcc	tgggccaaaa	cagtttgatt	tataagacac	70620
tagagtcttg	cctcagtagc	tcctttgaat	tctgcactga	attgatcagt	ttcttggccc	70680
aaagtaaaact	cagatggcag	ccaagagcc	actctgcaag	gccttcttcc	acatggtcat	70740
catgctctct	gatccctcag	gttctgtcta	agcctcatgt	tttatgaccg	tgctgttctc	70800
agcccacctc	acctgcccc	atgccttctc	aatggtttgg	tcacctgaat	tcccagatt	70860
tcatgcccag	atcccacaag	ttccttgacc	tcttgggtga	agcattcagc	atctaaaatt	70920
cattttatth	ccgtcaacgc	atthctaaact	gtagaacaag	aattataaat	gacaaaagctc	70980
atagaaaatt	ggcacctttg	cttcccctc	cctcttattt	tatacataaa	agagaatatg	71040
ggctgggcat	tgtggccaag	gtcgggcattg	atagctcata	cttghtaatcc	agcactttgg	71100
gagggtgagg	cagatggatc	acctgaggtc	aggagttcaa	gaccagcctg	gccaacatgg	71160
tgaaacctca	tctctactaa	aattacaaaa	aaaaaattga	ctaggcatgg	tggcagatgc	71220
ctghtaatcca	gctactcagg	aggctgatga	aggagaatca	cttgaacctc	ggaggcagag	71280
gtttagagaga	gccaaagatgg	cgctactgca	ctccaacctg	ggcgaaagag	agcaagactc	71340
cgtctcaaaa	aaaaaaaaaga	caaaaattag	ccaggcatgg	tgggtgccacc	tgtagtccca	71400
gctgcttggg	agcctaaggc	aggagaatcg	ttttgacctg	ggagttaggag	gttgcggtaa	71460
ccgagattgt	gccactgcac	ttgagcctgg	gcaacagagt	gagactctgt	ctcaaaaacaa	71520
taagaacaac	agcaacaaaa	gagagagacc	atgccttgct	ccaggtctct	tagctattga	71580
agatgtacct	ggaccaggt	ctccggtctt	ctagttgaag	caattgtact	gccttacaaa	71640
gtcacattct	ctttgggtgct	ttttgattga	cgtatttctc	caactagaaa	gttactcatg	71700
ccctcatcca	aaaatgtggt	agaggccaga	ttagtgtctg	taggaataag	agatataacc	71760
tttggctttg	gaaccacaag	cattagcagt	ctccatgttc	tttaagact	tgggtgatatt	71820
ggtatthttag	ctggacacca	tgcaagact	acacaggctc	ggttccctgca	tgacagagaag	71880
ttatctaaga	gatatgacca	ggccggaata	gaatgctcag	accacgtgga	ggctgttaaa	71940
ctthttacata	atctagggaa	agaagggaca	caaggtggca	ttagtctagg	gtcaggtggg	72000
aaaaggttat	gctgaaaagt	ctctgcagct	caggacagct	ttgtgcaaaag	aactgaagtt	72060
cacagctgct	agtgccctgg	agatcaaaata	gtataaatga	gggcagacaa	ccctgagggg	72120
cagatggagc	tttccagaca	atcttggcat	gaggatgagt	gagtttcaaa	tcagtcctgc	72180
cgaggcagat	ggcttctctc	agctctgctt	actgaatgcg	aagtcacagt	cagtaagaaa	72240
actggtthttc	ttcttcccag	gcgctgcccc	atacctgaag	accaagttta	tctgtgtgac	72300
accgtaagtg	gcttcccttc	cccgttttgc	cttcatthct	aatatcctca	gttatccctg	72360
ggaatgggac	actgggtgag	agttaatctg	ccaaaggttg	gaagcccctg	ggctatgttt	72420
agtactcaaa	gtgaccttgt	gtgttataaa	agcttgagct	tttatttttc	tgttggagac	72480
cagagtttga	tggcttgtgt	gtgtgtgttt	tgttctthtt	tttttttcca	ttgtgtcttg	72540
tcaaccccc	gthtcccctc	ctgctgcccc	ccatttctca	cagaacgacc	tgacagcaata	72600
ccattgacct	cccgatgtcc	cccgcactt	tagattcatt	gatgcagttt	ggaaataatg	72660
gtgaaggtgc	tgaacctca	gcaggagggc	agtttgggtg	gtatttgggt	gacagacttt	72720
gtccctataa	gggaagttgg	tcccctttgt	gtgatgctct	catatgtaca	caccgagagc	72780
tggctactcg	gaatggtagg	agattctaga	gctttgcttt	ccaaaagaga	tgggtatgaat	72840

ES 2 718 082 T3

gccacatgtg tgagtataaa tcttctagca gccacactgg aaatagacga acttaatfff 72900
tacaatatat tttatftaac ccactaaatc caacatactc tcaatftaac atfttcagaaa 72960
aagttgagcc ttgaggtcag gctcatgcct gtaatcccag cactfttggga ggccgaggtg 73020
ggtaggtcac ttgaggtcag gagtctcgaga ccagtctgac caaaatctct aaaaataaaa 73080
aattagctgg gcatgggtgc gcatacctgt aatcccagct actcaagaag ctgaggtggg 73140
aggatcgctt gagcctggga ggtgggaggtt gcagtgcgca gagatcgtgc cactgcactc 73200
cagcctgggc gacagagtga gactccatct caaataaaca aaactaaact aaaaagaaa 73260
agttgagacc tttttttatt cttttttttc atactaagcc tttaaaatcc agtgggcttt 73320
tgacagccac agcacagctc agtttgaca aaccaaatct caaatgcttg gtggccacgt 73380
gtgtctcggg gctcctgaat taacacgtag atcaaggcca gaagatctca ggacagcctt 73440
agagcttctg taaacatgga gctctgggaa tcagttaaag tgggaatgag aaaggaccct 73500
tcccagggca gggctctcca gggaggaggg taaatctggc ttttctgacc atccctgggc 73560
cttaaggggc aggagattgg atagcagtg tagcctgggc cctgtcctct gaagggctgg 73620
gggctgggc tgccagttgc agaggtgga caactgaact agttttccct gtctgtccct 73680
ccagagctcc tcacctttga catgggagttg acctcggagt gcgctacctc ccccatgtga 73740
ggagctgaga acggaagctg cagaaagata cgactgagge gcctacctgc attctgccac 73800
ccctcacaca gccaaacccc agatcatctg aaactactaa ctttgtggtt ccagattftt 73860
tttaactctc tacttctgct atctttgagc aatctgggca cttttaaaaa tagagaaatg 73920
agtgaattctg ttgatctgc ttttatctaa atgcaataaa ggatgtgttc tctgagacc 73980
atgatcaggg gatgtggcgg ggggtggcta gagggagaaa aaggaaatgt ctgtgtgtgt 74040
ttgttcccc tgccctcctt tctcagcagc tttttgttat tgttgtgtt gttcttagac 74100
aagtgcctcc ggtgcctgc ggcaccttc tgcctgtttc tgaagcaaa tgccacaggc 74160
cactatagc tacatactcc ttgcattgca ctttttaacc ttgctgacat ccaaatagaa 74220
gataggacta tctaagccct aggtttcttt ttaaatfaag aaataataac aattaaagg 74280
caaaaaacac tgtatcagca tagcctttct gtattfaaga aactfaagca gccgggcatg 74340
gtgctcacg cctgtaatcc cagcactttg ggagcccgag cgggatcata aggtcaggag 74400
atcaagacca tctgggctaa cacgggtgaaa ccccgctctc actaaaagta caaaaaatta 74460
gctgggtgtg gtggtggcgg cctgtagctc cagctactcg ggaggctgag gcaggagaat 74520
cctctgaacc tgagagggcg aggttgcaat gagccaaaat tgcaccactg cacactgcac 74580
tccatcctgg gcgacagctg gyaactctgt ctcaaaaaaa aaaaaaaaaa aaagaaactt 74640
cagttaacag cctccttggg gctttaagca ttcagcttcc ttcaggctgg taatttatat 74700
aatcctgaa acgggcttca ggtcaaaccc ttaagacatc tgaagctgca acctggcctt 74760
tgggttgtaa ataggaaggt ttaaggagaa tctaagcatt ttagactttt ttttataaat 74820
agacttatt tcctttgtaa tgtattggcc ttttagtgag taaggctggg cagaggtgac 74880
ttacaacctt gactcccttt ctccctggac ttgatctgct gtttcagagg ctaggttgtt 74940
tctgtgggtg ccttatcagc gctgggatcc tctgattctt ggcttcttcc ctgcccacc 75000
ctcccgacc cagtccccct gatcctgcta gaggcatgtc tcttgcgctg tctaaaggct 75060
cctcatcctg tttgttttag gaatcctggg ctcaggacct catggaagaa gagggggaga 75120
gagttacagc ttggacatga tgcaactat gggccccag cgacgtgtct ggttgagctc 75180
agggaaatag gttcttagcc agtttcttg tgatatccag tggcacttgt aatggcgtct 75240
tcattcagtt catcgaggcc aaaggcttac tgataaaact gactctgccc tcgtatgagg 75300
gtgtatacct ggcctccctc tgaggctggg gactcctccc tgctggggcc ccacaggtga 75360
ggcagaacag ctagagggcc tccccgctg cccgccttgg ctggctagct cgctctcct 75420
gtgctgatgg gaacacctag cacgtgctgg atgggctgcc tctgactcag aggcattggc 75480
ggatttgcca actcaaaacc accttgctc agctgatcag agtttctgtg gaattctgtt 75540
tgttaaatca aattagctgg tctctgaatt aagggggaga cgacttctc taagatgaac 75600
aggttcgcc ccagctcctc tgctgggaga cagttgatgt gctatgcaga gctcttactt 75660
ctccagcaac actcttcagt acataataag cttactgat aaacagaata tttagaaagg 75720
tgagacttgg ccttaccatt gggtttaaat catagggacc tagggcgagg gttcagggt 75780
tctctggagc agatattgtc aagtcatggt ccttaggtag catgtatctg gcttaactc 75840
tgattgtagc aaaagtctg agaggagctg agccctgtt tggccatta aagaacagg 75900
tcctcagccc ctgcccgtt cctgtccact gcccccctcc catcccagc ccagccagg 75960
gaatcccgtg ggttgcttac ctacctataa ggtggtttat aagctgctg cctggccact 76020
gcattcaaat tccaatgtgt acttcatagt gtaaaaatft atattattgt gaggtttttt 76080
gtcttttttt ttttttttt tttttggtat atgtctgat ctactftaac ttccagaaat 76140
aaacgttata taggaacctg ctgatagcat gccagctctg tttggctggg ggaggcttcc 76200
tttcccctg cataagttct gagggggcct cacacacagg tggggcctgg gataagggcc 76260
ggaaagggc ttgagaggag gtggttgct taatcccccc cgccaacccc ctatgttag 76320
ccaccagccc ggaggtfaag ggtgcctgga ggagcaggag gtcaatagtc caacggcaga 76380
aaggtgtcag agtggaggcc tcctccccg gcccctcct acccccaga ggggctcgt 76440
cctgtctggg gtcagataag ccacctaagc ggggtgggg gtatagactc ccaccgcaac 76500
aaggcctccc ctccacagt ttgctccttt atcacttcc cttcagttca ccagcgggg 76560
acaacacgca gacacccgtt ggtgctgca gggccccgg cagccagcgg tgataatgca 76620

ES 2 718 082 T3

```

gggaaaggcg ccccaacctc agctacgcgg gcgcccacag ggcttctccc caccctaca 76680
cgtgccccag cgccttgag accgcgcctg ggagctacga gcgagcacct tccctcgag 76740
agatggatca gattagcccc ctggggcggt ggcacctgcc cgtcccctcc cctcctctct 76800
tctcccaccc ccgccttccc cctgctctgg gccccctgca cctccctctt ggggcccacg 76860
cgccgcccct ctccctcgct tgagctctga gctcagaagg aaactgcccg caaacctggc 76920
tcccagcccc gcccaggag cgcgcgtccc tgagcccagg ggcccacagc acagcaggga 76980
ctggctgag ccggcagtg gggggctccag ccggggcgag ccggctccgc ttgctgcacc 77040
tccgcctcgc acagtgcgcg gcagccagct gaaaacagcg cagccgcgtg gtgccacctg 77100
ctggtctctg ggaaggagga ggatgggacg gttggtgcgg ctctgggact gccctggcc 77160
ccgaggggtg agaagcatct tggcgccggg ccctcagccg ccagcttoga ggctgctggg 77220
agcagcagct gctaaggaga agcctgggtc agagttctgc ccaccgcgc ccatctccat 77280
catttcccca aacctcgagt ccctgcttt ttaaggaatc tgtgcccct aaactggctc 77340
cttacccttc tgagaagcat tgacagtatt ccaggggtgg ccagcaccct gaaaaccaca 77400
gcaaagcggg cagagtaaa atttaagact aaaaatgaca gcatcaggca tgcacgcggg 77460
aaggaacaga acaaccagct ccaggggttc ccatcaccca gggaggccac caacgcccc 77520
accaggagcc atagcagcaa atttatgaaa aaaatatttt attccaaaac actgtttaca 77580
caaatgtgtg gtctttgtac aaagtacaaa aaaaccctcc ttctcatccc cacctcctt 77640
cagagaagt taaaccttg gctctcaatc ttccatggtc agctgcccct gactgcgagt 77700
cctacagcct cagagggag agcgtgtgg gttgggagca aggcctcacc agaacacagc 77760
cagttacgca acagcgcaag gcctgctcca ggccccacct ccagcggagt caaacagat 77820
cagcttttac ccctcactcc agattccaca ggcacgcagc acatggctga tttgcagctt 77880
gtctttcact gcagttttt gtttttgtt ttccaggag gcaagaggac caaccctcca 77940
agtccgggg ccctgtcca ccaccatata cctagacca atcttttcta cctcttctg 78000
gacaaggtta caaacagaga ggcaagcaa gaaggctggg gcccaacgga ggggagagaa 78060
tatatatccc gggaaactg ggcaacagca tcatagactt gaatgaagcc caaggccaag 78120
cagccaagca aggactaatt cagagcagct cagaaacct cactcaaacc ggcggcccc 78180
ctgtgctaag gacatggcgg gccccagacg cgtctcata gggttcacag agagtctgga 78240
gtccacggtc actaaagtat aaatactac tcgaaaatga accccagcct cccttctgag 78300
agatgaatcg gttacatcaa cacatgagga cagatgcatt tacatagacc cacacactct 78360
ctcttctct ctctctgtct ctctgtctct ctctcttagg agggcaaagc ttctcactcc 78420
ggagtgaaac ttcagcttac agacgttacc tgtctcccct ccccttctga atcatctcat 78480
tcaaatagct gctgagcaga tgaggggccc aggaggaata ggtctggctg cattgagtgc 78540
ctgcagtgc agaggctcgg tctctaccat gacagagaca gactcggcgc actcttggat 78600
gccatgatct gaaaagaggc caccgctgct gcagccacat cccaggactg cacaggggag 78660
gcaggcgtag ctcatgcaca aggacacaca cacacacaca cacacaagca catgcatgcc 78720
tgcaaggtg tcagtgtaca cagccttact aaactcaca cacgaccgct tcacattgca 78780
tattgtttcc aaagagaagc gtgggattca aacattcatg agagggagcc tctggcagag 78840
gtgaaaagac cggcaggggg cgagagcgg gagtcaagac tgtccattgg tcggcgtaag 78900
agttcctcca cgtgctggc cacatccatg gtctcatcca ggtcgaattc tccatcctga 78960
tcgagtacat ggtcagggct ggtaaagaca gggggatgta a 79001

```

<210> 3

<211> 16

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Oligonucleótido sintético

10 <400> 3

actgccgcag ctccat 16

<210> 4

<211> 14

15 <212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Oligonucleótido sintético

20

<400> 4

gagattctct acca 14

<210> 5

25 <211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

30 <223> Oligonucleótido sintético

<400> 5

agatcttga tgtct 16

35 <210> 6

<211> 16

ES 2 718 082 T3

<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

5 <220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 6
ataattcaac tcaggg 16

10 <210> 7
<211> 16
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

15 <220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 7
actttttcac aaggtc 16

20 <210> 8
<211> 16
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

25 <220>
<223> Oligonucleótido sintético

30 <400> 8
ccatgatctt atagcc 16

<210> 9
<211> 16
<212> ADN
35 <213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

40 <400> 9
gatagcagaa gtagga 16

<210> 10
<211> 16
<212> ADN
45 <213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

50 <400> 10
caaggttaa aagtgc 16

<210> 11
<211> 14
<212> ADN
55 <213> Secuencia Artificial

<220>
60 <223> Oligonucleótido sintético

<400> 11
aaggtaaag agtg 14

65 <210> 12
<211> 16
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
70 <223> Oligonucleótido sintético

<400> 12
 ctatttggat gtcagc 16
 5 <210> 13
 <211> 14
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 10 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 13
 tatttggatg tcag 14
 15 <210> 14
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 20 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 14
 25 tagatagtcc tatctt 16
 <210> 15
 <211> 14
 <212> ADN
 30 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 35 <400> 15
 agatagtcct atct 14
 <210> 16
 <211> 16
 40 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 45 <400> 16
 aagaaaccta gggctt 16
 <210> 17
 <211> 14
 50 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 55 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 17
 aaaaacctag ggct 14
 60 <210> 18
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 65 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 18
 70 gctgatacag tgtttt 16

<210> 19
 <211> 14
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 5
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 19
 10 ctgatacagt gttt 14
 <210> 20
 <211> 16
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 20 <400> 20
 atacagaaag gctatg 16
 <210> 21
 <211> 14
 25 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 30 <400> 21
 tacagaaagg ctat 14
 <210> 22
 <211> 16
 35 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 40 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 22
 gcttaagttt ctaaa 16
 45 <210> 23
 <211> 14
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 50 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 23
 55 cttaagtttc ttaa 14
 <210> 24
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 60 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 24
 65 agcaccaagg aggctg 16
 <210> 25
 <211> 14
 <212> ADN
 70 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 5 <400> 25
 gcaccaagga ggct 14
 <210> 26
 <211> 16
 10 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 15 <400> 26
 aagctgaatg cttaa 16
 <210> 27
 <211> 14
 20 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 25 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 27
 agctgaatgc ttaa 14
 30 <210> 28
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 35 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 28
 ttaccagcct gaagga 16
 40 <210> 29
 <211> 14
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 45 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 29
 50 taccagcctg aagg 14
 <210> 30
 <211> 16
 <212> ADN
 55 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 60 <400> 30
 caggattat ataat 16
 <210> 31
 <211> 14
 65 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 70

<400> 31
 agggattata taaa 14

 5 <210> 32
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

 10 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético

 <400> 32
 acctgaagcc cgttc 16

 15 <210> 33
 <211> 14
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

 20 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético

 <400> 33
 cctgaagccc gttt 14

 25 <210> 34
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

 30 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético

 <400> 34
 tgtcttaagg gtttga 16

 35 <210> 35
 <211> 14
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

 40 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético

 45 <400> 35
 gtcttaaggg ttg 14

 <210> 36
 <211> 16
 50 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético

 55 <400> 36
 gttgcagct tcagat 16

 <210> 37
 60 <211> 14
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

 <220>
 65 <223> Oligonucleótido sintético

 <400> 37
 gttgcagctt caga 14

 70 <210> 38

<211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 5 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético

 <400> 38
 tcaacaccaa aggcca 16
 10
 <210> 39
 <211> 14
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 15
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético

 <400> 39
 caacaccaa ggcc 14
 20
 <210> 40
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 25
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético

 <400> 40
 tcctaaacc tccta 16
 30
 <210> 41
 <211> 14
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 35
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 40
 <400> 41
 ccttaaacct tcct 14

 <210> 42
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 45
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 50
 <400> 42
 aaaatgcta gattct 16

 <210> 43
 <211> 14
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 55
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético

 <400> 43
 aaatgcttag attc 14
 60
 <210> 44
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 65
 70

<220>
 <223> Oligonucleótido sintético

5 <400> 44
 aaataagtct atttat 16

<210> 45
 <211> 14
 <212> ADN
 10 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Oligonucleótido sintético

15 <400> 45
 aataagtcta tttta 14

<210> 46
 <211> 16
 20 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Oligonucleótido sintético

25 <400> 46
 ggccaataca ttacaa 16

<210> 47
 30 <211> 14
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 35 <223> Oligonucleótido sintético

<400> 47
 gccatacat taca 14

40 <210> 48
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

45 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético

<400> 48
 50 tgcccagcct tactca 16

<210> 49
 <211> 14
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

55 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético

<400> 49
 60 gccagcctt actc 14

<210> 50
 <211> 16
 <212> ADN
 65 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Oligonucleótido sintético

70 <400> 50

ES 2 718 082 T3

gttgtaagca ccctct 16

<210> 51
 <211> 14
 5 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Oligonucleótido sintético

10 <400> 51
 ttgtaagcac cctc 14

<210> 52
 15 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 20 <223> Oligonucleótido sintético

<400> 52
 agaaaggag tcaagg 16

25 <210> 53
 <211> 14
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

30 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético

<400> 53
 gaaaggagt caag 14

35 <210> 54
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

40 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético

<400> 54
 45 gcagatcaag tccagg 16

<210> 55
 <211> 14
 <212> ADN
 50 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Oligonucleótido sintético

55 <400> 55
 cagatcaagt ccag 14

<210> 56
 <211> 16
 60 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Oligonucleótido sintético

65 <400> 56
 agcctctgaa acagca 16

<210> 57
 70 <211> 14

ES 2 718 082 T3

<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
5 <223> Oligonucleótido sintético

<400> 57
gcctctgaaa cagc 14

10 <210> 58
<211> 16
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

15 <220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 58
cccacagaaa caacct 16

20 <210> 59
<211> 14
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

25 <220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 59
30 ccacagaaac aacc 14

<210> 60
<211> 16
<212> ADN
35 <213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 60
40 agccctgata aggcac 16

<210> 61
<211> 14
<212> ADN
45 <213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

50 <400> 61
gccctgataa ggca 14

<210> 62
<211> 16
<212> ADN
55 <213> Secuencia Artificial

<220>
60 <223> Oligonucleótido sintético

<400> 62
aatcagaagt atcca 16

65 <210> 63
<211> 14
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

70 <220>

<223> Oligonucleótido sintético
 <400> 63
 atcagaagta tccc 14
 5
 <210> 64
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 10
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 64
 gcctctagca ggatca 16
 15
 <210> 65
 <211> 14
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 20
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 65
 cctctagcag gatc 14
 25
 <210> 66
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 30
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 66
 cacgcaagga gacatg 16
 35
 <210> 67
 <211> 14
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 40
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 67
 acgcaaggag acat 14
 45
 <210> 68
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 50
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 68
 tgagggacct ttagac 16
 60
 <210> 69
 <211> 14
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 65
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 69
 gagggacctt taga 14
 70

ES 2 718 082 T3

<210> 70
<211> 16
<212> ADN
5 <213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

10 <400> 70
caggattcct aaaaca 16

<210> 71
<211> 14
15 <212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

20 <400> 71
aggattccta aaac 14

<210> 72
<211> 16
25 <212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
30 <223> Oligonucleótido sintético

<400> 72
atgaggtcct gagacc 16

35 <210> 73
<211> 14
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

40 <220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 73
45 tgaggtcctg agac 14

<210> 74
<211> 16
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

50 <220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 74
55 catcatgtcc aacctg 16

<210> 75
<211> 14
<212> ADN
60 <213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

65 <400> 75
atcatgtcca acct 14

<210> 76
<211> 16
70 <212> ADN

<213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 5
 <400> 76
 gggcccata gtgtgc 16
 <210> 77
 <211> 14
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 10
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 15
 <400> 77
 ggcccatag tgtg 14
 20
 <210> 78
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 25
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 78
 agctcaacca gacacg 16
 30
 <210> 79
 <211> 14
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 35
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 79
 gctcaaccag acac 14
 40
 <210> 80
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 45
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 80
 gaaccatatt ccctga 16
 50
 <210> 81
 <211> 14
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 55
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 60
 <400> 81
 aaccatattc cctg 14
 65
 <210> 82
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 70
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético

<400> 82
 caagaaactg gctaag 16

5 <210> 83
 <211> 14
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

10 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético

<400> 83
 aagaaactgg ctaa 14

15 <210> 84
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

20 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético

<400> 84
 gccactggat atcacc 16

25 <210> 85
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

30 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético

35 <400> 85
 aactgaatga agacgc 16

<210> 86
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

40 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético

45 <400> 86
 gcttattatg tactga 16

<210> 87
 <211> 14
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

50 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético

<400> 87
 cttattatgt actg 14

55 <210> 88
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

60 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético

<400> 88
 gcccaagtct cacctt 16

65 <210> 88
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

70 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético

<210> 89
 <211> 14
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 5
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético

 <400> 89
 10 cccaagtctc acct 14

 <210> 90
 <211> 16
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia Artificial

 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético

 <400> 90
 20 cccaatggta agcca 16

 <210> 91
 <211> 14
 <212> ADN
 25 <213> Secuencia Artificial

 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 30
 <400> 91
 ccaatgtaa gcc 14

 <210> 92
 <211> 16
 <212> ADN
 35 <213> Secuencia Artificial

 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 40
 <400> 92
 aaccaatgg taagcc 16

 <210> 93
 <211> 14
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 45
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético

 <400> 93
 50 acccaatggt aagc 14

 <210> 94
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 55
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético

 <400> 94
 60 taggtcccta tgatt 16

 <210> 95
 <211> 14
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 70

<220>
 <223> Oligonucleótido sintético

5 <400> 95
 aggtccctat gatt 14

<210> 96
 <211> 16
 <212> ADN
 10 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Oligonucleótido sintético

15 <400> 96
 aagccctgaa ccctcg 16

<210> 97
 <211> 14
 20 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Oligonucleótido sintético

25 <400> 97
 agccctgaac cctc 14

<210> 98
 <211> 16
 30 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Oligonucleótido sintético

35 <400> 98
 cctaaggcca tgaact 16

<210> 99
 <211> 14
 40 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Oligonucleótido sintético

<400> 99
 ctaaggccat gaac 14

50 <210> 100
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Oligonucleótido sintético

<400> 100
 60 accagataca tgctac 16

<210> 101
 <211> 14
 <212> ADN
 65 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Oligonucleótido sintético

<400> 101
 70

ccagatacat gcta 14
 <210> 102
 <211> 16
 5 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 10 <400> 102
 tacaatcaga gtaag 16
 <210> 103
 15 <211> 14
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 20 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 103
 acaatcagag ttaa 14
 25 <210> 104
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 30 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 104
 tcctctcaga actttt 16
 35 <210> 105
 <211> 14
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 40 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 105
 45 cctctcagaa cttt 14
 <210> 106
 <211> 16
 <212> ADN
 50 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 55 <400> 106
 gctcctctca gaact 16
 <210> 107
 <211> 14
 60 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 65 <400> 107
 ctctctcag aact 14
 <210> 108
 70 <211> 16

ES 2 718 082 T3

<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
5 <223> Oligonucleótido sintético

<400> 108
ttcttaatg ggccac 16

10 <210> 109
<211> 14
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

15 <220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 109
tctttaatgg gcca 14

20 <210> 110
<211> 16
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

25 <220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 110
30 acgggattcc ctcggc 16

<210> 111
<211> 14
<212> ADN
35 <213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 111
40 cgggattccc tcgg 14

<210> 112
<211> 16
45 <212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

50 <400> 112
gtaggtaagc aacca 16

<210> 113
55 <211> 14
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
60 <223> Oligonucleótido sintético

<400> 113
taggtaagca accc 14

65 <210> 114
<211> 16
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

70 <220>

<223> Oligonucleótido sintético
 <400> 114
 gaatttgaat gcagtg 16
 5
 <210> 115
 <211> 14
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 10
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 115
 aatttgaatg cagt 14
 15
 <210> 116
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 20
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 116
 tgaagtacac attgga 16
 25
 <210> 117
 <211> 14
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 30
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 117
 gaagtacaca ttgg 14
 35
 <210> 118
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 40
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 118
 ataaattttt acacta 16
 45
 <210> 119
 <211> 14
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 50
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 119
 taaattttta cact 14
 60
 <210> 120
 <211> 14
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 65
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 120
 caataatata aatt 14
 70

ES 2 718 082 T3

<210> 121
<211> 16
<212> ADN
5 <213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

10 <400> 121
ctggaagtta aagtag 16

<210> 122
<211> 14
15 <212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

20 <400> 122
tggaagtaa agta 14

<210> 123
<211> 16
25 <212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

30 <400> 123
gtactcttcc agtggg 16

<210> 124
<211> 16
35 <212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 124
40 atgcttagat tctcct 16

45 <210> 125
<211> 16
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

50 <220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 125
55 agcagatcaa gtccag 16

<210> 126
<211> 16
<212> ADN
60 <213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 126
65 aggtgtccc atacgc 16

<210> 127
<211> 16
70 <212> ADN

ES 2 718 082 T3

<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

5

<400> 127
taggtgtcc catacg 16

10

<210> 128
<211> 16
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

15

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 128
ggtcctcct gttgcc 16

20

<210> 129
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

25

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 129
atgcttagat tctcct 17

30

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto antisentido complementario a STAT3 humano para uso en un método para tratar linfoma de célula B en un sujeto humano en necesidad del mismo, en el que el método comprende administrar al sujeto el compuesto antisentido en una primera fase y luego una segunda fase, en el que la primera fase implica administrar una dosis semanal total del compuesto en el rango de 100-750 mg ($\pm 12\%$) para las primeras 1 a 10 semanas, y la segunda fase implica administrar una dosis semanal total en el rango de 100-250 mg ($\pm 12\%$) durante por los menos 1 semana después de la primera fase; y en la que el compuesto antisentido es un oligonucleótido modificado de cadena sencilla que consiste de 16 nucleósidos unidos que tienen una secuencia de nucleobases que consiste de SEQ ID NO: 12, que comprende:
- 5 un segmento de espacio que consiste de diez desoxinucleósidos unidos;
- 10 un segmento de flanco 5' que consiste de 3 nucleósidos unidos; y
- un segmento de flanco 3' que consiste de 3 nucleósidos unidos;
- en el que el segmento espacio se posiciona entre el segmento de flanco 5' y el segmento de flanco 3'; en el que cada nucleósido de cada segmento de flanco comprende un nucleósido de etilo restringido; en el que cada enlace de internucleósido del oligonucleótido modificado es un enlace de fosforotioato; y en el que cada citosina del oligonucleótido modificado es una 5-metilcitosina.
- 15 2. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el linfoma de célula B es un linfoma no Hodgkin de célula B.
3. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el linfoma no Hodgkin de célula B es linfoma difuso de células B grandes (DLBCL).
- 20 4. El compuesto para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la primera fase es 1 semana.
5. El compuesto para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la primera fase comprende administrar el compuesto en 3 dosis iguales dentro de una semana.
- 25 6. El compuesto para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la dosis semanal total del compuesto antisentido en la primera fase es una cantidad cualquiera de 100 mg ($\pm 12\%$), 125 mg ($\pm 12\%$), 150 mg ($\pm 12\%$), 175 mg ($\pm 12\%$), 200 mg ($\pm 12\%$), 225 mg ($\pm 12\%$), 250 mg ($\pm 12\%$), 275 mg ($\pm 12\%$), 300 mg ($\pm 12\%$), 325 mg ($\pm 12\%$), 350 mg ($\pm 12\%$), 375 mg ($\pm 12\%$), 400 mg ($\pm 12\%$), 425 mg ($\pm 12\%$), 450 mg ($\pm 12\%$), 475 mg ($\pm 12\%$), 500 mg ($\pm 12\%$), 525 mg ($\pm 12\%$), 550 mg ($\pm 12\%$), 575 mg ($\pm 12\%$), 600 mg ($\pm 12\%$), 625 mg ($\pm 12\%$), 650 mg ($\pm 12\%$), 675 mg ($\pm 12\%$), 700 mg ($\pm 12\%$), 725 mg ($\pm 12\%$), o 750 mg ($\pm 12\%$).
- 30 7. El compuesto para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la dosis semanal total del compuesto antisentido en la segunda fase es una cantidad cualquiera de 100 mg ($\pm 12\%$), 110 mg ($\pm 12\%$), 120 mg ($\pm 12\%$), 130 mg ($\pm 12\%$), 140 mg ($\pm 12\%$), 150 mg ($\pm 12\%$), 160 mg ($\pm 12\%$), 170 mg ($\pm 12\%$), 180 mg ($\pm 12\%$), 190 mg ($\pm 12\%$), 200 mg ($\pm 12\%$), 210 mg ($\pm 12\%$), 220 mg ($\pm 12\%$), 230 mg ($\pm 12\%$), 240 mg ($\pm 12\%$), o 250 mg ($\pm 12\%$).
- 35 8. El compuesto para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la dosis semanal total del compuesto antisentido en la primera fase es una cantidad de 600 mg ($\pm 12\%$).
9. El compuesto para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la dosis semanal total del compuesto antisentido en la segunda fase es una cantidad de 200 mg ($\pm 12\%$).