

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 784 654**

51 Int. Cl.:

C12Q 1/689 (2008.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.12.2015 PCT/EP2015/080484**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.06.2016 WO16097291**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.12.2015 E 15816759 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.02.2020 EP 3234183**

54 Título: **Composiciones y procedimientos para la detección de *Mycobacterium tuberculosis* farmacorresistente**

30 Prioridad:

18.12.2014 US 201414575879

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

29.09.2020

73 Titular/es:

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**JOHNSON, JENNY A.;
MEHTA, ROCHAK y
YUEN, ANDY**

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 784 654 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

Composiciones y procedimientos para la detección de *Mycobacterium tuberculosis* farmacorresistente

5 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere al campo del diagnóstico de virus, y más en particular, a procedimientos de detección por PCR que utilizan sondas de hidrólisis para la detección de *Mycobacterium tuberculosis* farmacorresistente.

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La tuberculosis (TB) es una enfermedad bacteriana causada por diversas cepas de micobacterias, como *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) que se encuentra con mayor frecuencia en los pulmones. Se transmite de persona a persona a través del aire cuando las personas con tuberculosis pulmonar o laríngea tosen, estornudan o escupen y lanzan MTB al aire. Se estima que un tercio de la población mundial está infectada por MTB y 9 millones de personas desarrollan TB cada año. La tuberculosis sigue siendo una de las causas principales de enfermedad infecciosa humana y las cepas de MTB farmacorresistentes están en aumento, especialmente en los países en desarrollo.

Dos fármacos comunes de primera línea para el tratamiento de la infección por MTB incluyen isoniazida (INH) y rifampicina (RIF), y los pacientes pueden adquirir infección por MTB farmacorresistente al vivir o visitar un lugar donde es prevalente la resistencia farmacológica. Los pacientes también pueden desarrollar infección por MTB farmacorresistente cuando se interrumpe su régimen de tratamiento con antibióticos. El cultivo en medios sólidos o líquidos todavía se considera el método de referencia para la detección de resistencia farmacológica de MTB, pero se puede tardar hasta ocho semanas en tener los resultados del cultivo. Muchas pruebas comerciales de ácido nucleico para la detección de la resistencia farmacológica de MTB tienen un tiempo de respuesta muy rápido, pero no pueden detectar una población con un pequeño porcentaje de especies mutantes en una infección mixta que contenga especies tanto naturales como mutantes. Por tanto, existe una necesidad en la técnica de un procedimiento rápido y fiable para detectar específicamente MTB resistente a rifampicina (MTB-RIF) y/o MTB resistente a isoniazida (MTB-INH) de manera sensible.

30 SUMARIO DE LA INVENCION

Los modos de realización descritos en el presente documento se refieren a procedimientos para la detección rápida de la presencia o ausencia de MTB-RIF y/o MTB-INH en una muestra biológica o no biológica, por ejemplo, detección múltiple de MTB-RIF y/o MTB-INH por reacción en cadena de la polimerasa ultrarrápida en un único tubo de ensayo. Los modos de realización incluyen procedimientos de detección de MTB-RIF y/o MTB-INH que comprenden realizar al menos una etapa de ciclado, que puede incluir una etapa de amplificación y una etapa de hibridación. Además, los modos de realización incluyen cebadores, sondas y kits que están diseñados para la detección de MTB-RIF y/o MTB-INH individual, o coinfecciones por MTB-RIF y MTB-INH en un único tubo. Los procedimientos de detección están diseñados para identificar específicamente el polimorfismo único (SNP) en los genes de MTB objetivo para *rpoB* (subunidad beta de ARN polimerasa procariota), *inhA* (proteína reductasa portadora de enoil-acilo) y *katG* (catalasa-peroxidasa) simultáneamente, que permite la detección y diferenciación de infecciones por MTB-RIF y/o MTB-INH en una única prueba. Por ejemplo, hay 17 SNP en el gen *rpoB* que confieren resistencia a la rifampicina en MTB que incluyen *rpoB* 531L, *rpoB* 531W, *rpoB* 526L, *rpoB* 526Y, *rpoB* 526D, *rpoB* 526N, *rpoB* 513L, *rpoB* 513K, *rpoB* 513P, *rpoB* 522L, *rpoB* 522Q, *rpoB* 522W, *rpoB* 516V, *rpoB* 516Y, *rpoB* 533P, *rpoB* 511P y *rpoB* 526R; hay 3 SNP en el gen *inhA* que confieren resistencia a la isoniazida en MTB que incluyen *inhA*-15T, *inhA*-8A e *inhA*-8C; y hay 4 SNP en el gen *katG* que también confieren resistencia a la isoniazida en MTB que incluyen *katG* 315I, *katG* 315N, *katG* 315T y *katG* 315T2.

En un aspecto, se proporciona un procedimiento para detectar MTB-RIF y/o MTB-INH en una muestra, que incluye realizar una etapa de amplificación que comprende poner en contacto la muestra con al menos un conjunto de cebadores para *rpoB*, un conjunto de cebadores para *inhA* y un conjunto de cebadores para *katG* para producir uno o más productos de amplificación si cualquier ácido nucleico diana de *rpoB*, *inhA* y *katG* está presente en la muestra; realizar una etapa de hibridación que comprende poner en contacto dichos uno o más productos de amplificación con una pluralidad de sondas detectables para *rpoB*, una pluralidad de sondas detectables para *inhA* y una pluralidad de sondas detectables para *katG*, que incluye: al menos 17 sondas para *rpoB* para la detección de uno o más de 17 de polimorfismos mononucleotídicos SNP que confieren resistencia a la rifampicina a MTB; al menos 3 sondas para *inhA* para la detección de uno o más de 3 SNP que confieren resistencia a la isoniazida a MTB; y al menos 4 sondas para *katG* para la detección de uno o más de 4 SNP que confieren resistencia a la isoniazida a MTB; y detectar la presencia o ausencia de dicho uno o más productos de amplificación, en el que la presencia de dicho uno o más productos de amplificación es indicativa de la presencia de MTB-RIF y/o MTB-INH en la muestra y en el que la ausencia de dicho uno o más productos de amplificación es indicativa de la ausencia de MTB-RIF y/o MTB-INH en la muestra; en el que dicha pluralidad de sondas para *rpoB* comprende sondas de hidrólisis para la detección de cada uno de los 17 SNP que confieren resistencia a la rifampicina a MTB, que comprende *rpoB* 531L, *rpoB* 531W, *rpoB* 526L, *rpoB* 526Y, *rpoB* 526D, *rpoB* 526N, *rpoB* 513L, *rpoB* 513K, *rpoB* 513P, *rpoB* 522L, *rpoB* 522Q, *rpoB* 522W, *rpoB* 516V, *rpoB* 516Y, *rpoB* 533P, *rpoB* 511P y *rpoB* 526R; en el que dicha pluralidad de sondas para *inhA* comprende sondas de hidrólisis

para la detección de cada uno de los 3 SNP que confieren resistencia a la isoniácida a MTB, que comprende *inhA*-15T, *inhA*-8A e *inhA*-8C; y en el que dicha pluralidad de sondas para *katG* comprende sondas de hidrólisis para la detección de cada uno de los 4 SNP que confieren resistencia a la isoniazida a MTB, que comprenden *katG* 315I, *katG* 315N, *katG* 315T y *katG* 315T2. En determinados modos de realización, las sondas para *rpoB* comprenden o consisten en una secuencia de ácido nucleico seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 1-289 y 437-438, o un complemento de las mismas; las sondas para *inhA* comprenden o consisten en una secuencia de ácido nucleico seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 344-409 y 436, o un complemento de las mismas; y las sondas para *katG* comprenden o consisten en una secuencia de ácido nucleico seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 290-343 y 434-435, o un complemento de las mismas. En algunos modos de realización, las sondas para *rpoB* se seleccionan del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 1-289 y 437-438, o un complemento de las mismas; las sondas para *inhA* se seleccionan del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 344-409 y 436, o un complemento de las mismas; y las sondas para *katG* se seleccionan del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 290-343 y 434-435, o un complemento de las mismas. En algunos modos de realización, cada una de la pluralidad de sondas para *rpoB*, *inhA* y *katG* detectables está marcada con un resto fluorescente donador y un resto fluorescente aceptador correspondiente, y la etapa de detección comprende detectar la presencia o ausencia de transferencia de energía por resonancia de fluorescencia (FRET) entre el resto fluorescente donador y el resto fluorescente aceptador de una o más de las sondas para *rpoB*, *inhA* y *katG*, en el que la presencia o ausencia de emisión de fluorescencia es indicativa de la presencia o ausencia de MTB-RIF y/o MTB-INH en la muestra. En algunos modos de realización, dicha amplificación emplea una enzima polimerasa que tiene una actividad nucleasa 5' a 3'. En algunos modos de realización, dichos restos fluorescentes donador y aceptador están separados en no más de 8 nucleótidos entre sí en dicha sonda. En algunos modos de realización, dicho resto fluorescente aceptador es un extintor.

En otro aspecto, se proporciona un oligonucleótido que comprende o que consiste en una secuencia de nucleótidos seleccionada de las SEQ ID NO: 1-409 y 434-438, o un complemento de las mismas, cuyo oligonucleótido tiene 100 nucleótidos o menos. En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un oligonucleótido que incluye un ácido nucleico que tiene al menos un 70 % de identidad de secuencia (por ejemplo, al menos un 75 %, 80 %, 85 %, 90 % o 95 %, etc.) con una de las SEQ ID NO: 1-409 y 434-438, o un complemento de las mismas, cuyo oligonucleótido tiene 100 o menos nucleótidos. En general, estos oligonucleótidos pueden ser ácidos nucleicos cebadores, ácidos nucleicos sonda o similares en estos modos de realización. En algunos de estos modos de realización, los oligonucleótidos tienen 40 o menos nucleótidos (por ejemplo, 35 o menos nucleótidos, 30 o menos nucleótidos, etc.). En algunos modos de realización, los oligonucleótidos comprenden al menos un nucleótido modificado, por ejemplo, para alterar la estabilidad de hibridación de ácido nucleico con respecto a nucleótidos no modificados. En algunos modos de realización, los oligonucleótidos comprenden uno o más marcadores detectables. Opcionalmente, los oligonucleótidos comprenden al menos un marcador y/o al menos un resto extintor. En algunos modos de realización, los oligonucleótidos incluyen al menos una variación modificada conservativamente. Las "variaciones modificadas conservativamente" o, simplemente, las "variaciones conservativas" de una secuencia de ácido nucleico particular se refieren a los ácidos nucleicos que codifican secuencias de aminoácidos idénticas o esencialmente idénticas o, cuando el ácido nucleico no codifica una secuencia de aminoácidos, a secuencias esencialmente idénticas. Un experto reconocerá que las sustituciones, deleciones o adiciones individuales que alteran, añaden o delecionan un aminoácido o un pequeño porcentaje de aminoácidos (típicamente menos de un 5 %, más típicamente menos de un 4 %, 2 % o 1 %) en una secuencia codificada son "variaciones modificadas conservativamente" en las que las alteraciones dan como resultado la deleción de un aminoácido, la adición de un aminoácido o la sustitución de un aminoácido por un aminoácido químicamente similar. En un aspecto, la amplificación puede emplear una enzima polimerasa que tiene actividad nucleasa 5' a 3'. Por tanto, los primer y segundo restos fluorescentes pueden estar a no más de 8 nucleótidos entre sí a lo largo de la longitud de la sonda.

En otro aspecto, se proporciona un conjunto de oligonucleótidos que comprende una pluralidad de sondas detectables para *rpoB*, *inhA* y *katG* específicas para la detección de productos de amplificación de *rpoB*, *inhA* y *katG*, que comprende 17 sondas de *rpoB* para la detección de uno o más de 17 SNP que confieren resistencia a la rifampicina a MTB; 3 sondas para *inhA* para la detección de uno o más de 3 SNP que confieren resistencia a la isoniazida a MTB; y 4 sondas para *katG* para la detección de uno o más de 4 SNP que confieren resistencia a la isoniazida a MTB; en el que dicha pluralidad de sondas para *rpoB* comprende sondas de hidrólisis para la detección de cada uno de los 17 SNP que confieren resistencia a la rifampicina a MTB, que comprenden *rpoB* 531L, *rpoB* 531W, *rpoB* 526L, *rpoB* 526Y, *rpoB* 526D, *rpoB* 526N, *rpoB* 513L, *rpoB* 513K, *rpoB* 513P, *rpoB* 522L, *rpoB* 522Q, *rpoB* 522W, *rpoB* 516V, *rpoB* 516Y, *rpoB* 533P, *rpoB* 511P y *rpoB* 526R; en el que dicha pluralidad de sondas para *inhA* comprende sondas de hidrólisis para la detección de cada uno de los 3 SNP que confieren resistencia a la isoniácida a MTB, que comprenden *inhA*-15T, *inhA*-8A e *inhA*-8C; y en el que dicha pluralidad de sondas para *katG* comprende sondas de hidrólisis para la detección de cada uno de los 4 SNP que confieren resistencia a la isoniazida a MTB, que comprenden *katG* 315I, *katG* 315N, *katG* 315T y *katG* 315T2. En el presente documento, el conjunto de oligonucleótidos es adecuado para detectar un ácido nucleico de *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) resistente a la rifampicina (MTB-RIF) y/o MTB resistente a la isoniácida (MTB-INH) en una muestra. En algunos modos de realización, las sondas para *rpoB* comprenden una secuencia de ácido nucleico seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 1-289 y 437-438, o un complemento de las mismas; las sondas para *inhA* comprenden una secuencia de ácido nucleico seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 344-409 y 436, o un complemento de las mismas; y las sondas para *katG* comprenden una secuencia de ácido nucleico seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 290-343 y 434-435, o un complemento de las mismas. En algunos modos de realización, dentro del conjunto los oligonucleótidos

tienen 100 nucleótidos o menos. En algunos de estos modos de realización, los oligonucleótidos tienen 40 o menos nucleótidos (por ejemplo, 35 o menos nucleótidos, 30 o menos nucleótidos, etc.). En algunos modos de realización, los oligonucleótidos comprenden al menos un nucleótido modificado, por ejemplo, para alterar la estabilidad de hibridación de ácido nucleico con respecto a nucleótidos no modificados. Opcionalmente, los oligonucleótidos comprenden al menos un marcador y/o al menos un resto extintor. En algunos modos de realización, los oligonucleótidos incluyen al menos una variación modificada conservativamente. En algunos modos de realización, los oligonucleótidos comprenden el primer y segundo restos fluorescentes que pueden estar a no más de 8 nucleótidos entre sí a lo largo de la longitud de la sonda.

En otro aspecto, se proporciona un kit para detectar uno o más ácidos nucleicos de MTB-RIF y/o MTB-INH. El kit puede incluir una pluralidad de conjuntos de cebadores para *rpoB*, *inhA* y *katG* específicos para la amplificación de una diana de los genes *rpoB*, *inhA* y *katG*; y una pluralidad de sondas para *rpoB*, *inhA* y *katG* detectables específicas para la detección de productos de amplificación de *rpoB*, *inhA* y *katG*. En algunos modos de realización, la pluralidad de sondas para *rpoB*, *inhA* y *katG* detectables específicas comprende al menos 17 sondas de *rpoB* para la detección de uno o más de 17 SNP que confieren resistencia a la rifampicina a MTB; 3 sondas para *inhA* para la detección de uno o más de 3 SNP que confieren resistencia a la isoniazida a MTB; y 4 sondas para *katG* para la detección de uno o más de 4 SNP que confieren resistencia a la isoniazida a MTB; en el que dicha pluralidad de sondas para *rpoB* comprende sondas de hidrólisis para la detección de cada uno de los 17 SNP que confieren resistencia a la rifampicina a MTB, que comprenden *rpoB* 531L, *rpoB* 531W, *rpoB* 526L, *rpoB* 526Y, *rpoB* 526D, *rpoB* 526N, *rpoB* 513L, *rpoB* 513K, *rpoB* 513P, *rpoB* 522L, *rpoB* 522Q, *rpoB* 522W, *rpoB* 516V, *rpoB* 516Y, *rpoB* 533P, *rpoB* 511P y *rpoB* 526R; en el que dicha pluralidad de sondas para *inhA* comprende sondas de hidrólisis para la detección de cada uno de los 3 SNP que confieren resistencia a la isoniazida a MTB, que comprenden *inhA*-15T, *inhA*-8A e *inhA*-8C; y en el que dicha pluralidad de sondas para *katG* comprende sondas de hidrólisis para la detección de cada uno de los 4 SNP que confieren resistencia a la isoniazida a MTB, que comprenden *katG* 315I, *katG* 315N, *katG* 315T y *katG* 315T2. En algunos modos de realización, las sondas para *rpoB* comprenden o consisten en una secuencia de ácido nucleico seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 1-289 y 437-438, o un complemento de las mismas; las sondas para *inhA* comprenden o consisten en un ácido nucleico seleccionado del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 344-409 y 436, o un complemento de las mismas; y las sondas para *katG* comprenden o consisten en un ácido nucleico seleccionado del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 290-343 y 434-435, o un complemento de las mismas. En algunos modos de realización, las sondas para *rpoB* se seleccionan del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 1-289 y 437-438, o un complemento de las mismas; las sondas para *inhA* se seleccionan del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 344-409 y 436, o un complemento de las mismas; y las sondas para *katG* se seleccionan del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 290-343 y 434-435, o un complemento de las mismas. En algunos modos de realización, el kit puede incluir sondas ya marcadas con restos fluorescentes donadores y aceptadores correspondientes, o puede incluir restos de fluoróforo para marcar las sondas. En algunos modos de realización, cada sonda de dicha pluralidad de sondas detectables para *rpoB*, *inhA* y *katG* comprende un resto fluorescente donador y un resto fluorescente aceptador correspondiente. En algunos modos de realización, el resto fluorescente aceptador es un extintor. El kit también puede incluir nucleósidos trifosfato, ácido nucleico polimerasa y tampones necesarios para la función de la ácido nucleico polimerasa. El kit también puede incluir un prospecto del envase e instrucciones para usar los cebadores, sondas y restos de fluoróforo para detectar la presencia o ausencia de MTB-RIF y/o MTB-INH en una muestra.

A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que se entiende comúnmente por un experto en la técnica a la que pertenece la presente invención. Aunque se pueden usar procedimientos y materiales similares o equivalentes a los descritos en el presente documento en la práctica o en las pruebas de la presente materia objeto, se describen a continuación procedimientos y materiales adecuados. Además, los materiales, procedimientos y ejemplos son solo ilustrativos y no se pretende que sean limitantes.

Los detalles de uno o más modos de realización se exponen en los dibujos adjuntos y la descripción a continuación. Otros rasgos característicos, objetivos y ventajas serán evidentes a partir de los dibujos y la descripción detallada, y a partir de las reivindicaciones.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La FIGURAS 1A y 1B muestran secuencias de amplicones naturales y mutantes para la diana del gen *rpoB* e indican cada uno de los 17 SNP que confieren resistencia a la rifampicina a MTB.

La FIGURAS 2A y 2B muestran secuencias de amplicones naturales y mutantes para la diana del gen *inhA* e indican cada uno de los 3 SNP que confieren resistencia a la isoniazida a MTB.

La FIGURAS 3A y 3B muestran secuencias de amplicones naturales y mutantes para la diana del gen *katG* e indican cada uno de los 4 SNP que confieren resistencia a la isoniazida a MTB.

Las FIGURAS 4 y 4B muestran el ensayo de la curva de crecimiento para la detección de sondas específicas de SNP por PCR simple usando una sonda no modificada para SNP 522L en comparación con el uso de una sonda modificada

para SNP 522L (diana MT (~ 1 e6, 1 e2, 1 e3 10c/PCR) en comparación con WT).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

5 El diagnóstico de las infecciones por MTB-RIF y/o MTB-INH por amplificación de ácidos nucleicos proporciona un procedimiento para detectar de forma rápida y con exactitud infecciones por MTB-RIF y/o MTB-INH. Se describe un ensayo ultrarrápido para detectar MTB-RIF y/o MTB-INH en una muestra en el presente documento. Se proporcionan cebadores y sondas para detectar los ácidos nucleicos diana de *rpoB*, *inhA* y *katG* de MTB-RIF y/o MTB-INH, al igual que artículos de fabricación o kits que contengan dichos cebadores y sondas. La mayor sensibilidad de la PCR ultrarrápida para la detección de MTB-RIF y/o MTB-INH en comparación con otros procedimientos, así como las características mejoradas de la PCR ultrarrápida, incluyendo la contención de la muestra y la detección ultrarrápida del producto amplificado, hacen factible la implementación de esta tecnología para el diagnóstico de rutina de infecciones por MTB-RIF y/o MTB-INH en el laboratorio clínico.

15 La identificación de MTB farmacorresistente requiere la detección de numerosos polimorfismos mononucleotídicos (SNP) en el genoma de MTB localizado en varios genes diferentes. Usando una novedosa variación del diseño de la sonda de hidrólisis (también conocida como sonda TaqMan), se creó una multiplexación de sondas TaqMan altamente discriminantes, en la que cada sonda TaqMan puede detectar un único SNP sin reactividad cruzada. Las sondas están diseñadas para ser muy cortas y estar altamente estabilizadas para que se unan y escindan con gran especificidad solo a una secuencia farmacorresistente (mutante) perfectamente compatible.

25 La presente divulgación proporciona sondas TaqMan para la detección de los diversos SNP que confieren resistencia a MTB-RIF y MTB-INH. Las sondas compatibles con TaqMan no pueden, en general, detectar emparejamientos incorrectos de pares de bases individuales. En general, las sondas TaqMan están diseñadas para que sean mucho más largas y tengan una temperatura de fusión significativamente mayor que los cebadores para PCR asociados para garantizar una unión adecuada de la sonda a la secuencia diana antes de los cebadores y lograr la máxima escisión de la sonda durante la PCR. Debido a la alta temperatura de fusión y la longitud de dichas sondas, en general son muy tolerantes a un emparejamiento erróneo de una única base debajo de la región de la sonda y, por tanto, no discriminan entre dos dianas que difieren en una única base. En las presentes divulgaciones, las sondas TaqMan de hidrólisis pueden detectar con éxito solo MTB farmacorresistente y no reaccionar de forma cruzada con MTB farmacosensible, que solo pueden diferir en una única base. La presente divulgación proporciona numerosas sondas cortas y altamente modificadas que pueden detectar un emparejamiento erróneo de un único par de bases debajo de la región de la sonda. Las bases modificadas que se pueden sustituir en los diseños de sonda incluyen propinil-dC, t-butil-bencil-dC, propinil-dU, abrazaderas de G, metil-dC, N6-metil-dA y 7-desaza-dG. Al diseñar las sondas, los autores de la presente invención colocaron estratégicamente varios pares de bases modificados dentro de las secuencias de la sonda para maximizar la capacidad de discriminación de la sonda. Se descubrió que algunas modificaciones funcionan mejor que otras, y que la capacidad de discriminación se ve afectada por la colocación de las modificaciones en la sonda.

40 La presente divulgación proporciona procedimientos y kits para ensayos de multiplexación que pueden utilizar una pluralidad de sondas TaqMan altamente modificadas en los que cada sonda puede detectar un único SNP conocido por conferir farmacorresistencia a la rifampicina (RIF) y a la isoniazida (INH) en el genoma de MTB sin una reacción cruzada significativa con MTB farmacosensible (natural). La capacidad exclusiva de las sondas TaqMan divulgadas para detectar SNP mutantes sin una reactividad cruzada con WT significativa permite que el ensayo detecte una presencia menor de MTB farmacorresistente cuando se mezcla en un fondo de mutantes (WT). Se ha informado de la presencia de infección mixta, y se ha sugerido que la prevalencia de infección mixta está infranotificada debido a que los ensayos comerciales actuales no pueden detectar MTB farmacorresistente en presencia de MTB farmacosensible. El Centro para el Control de Enfermedades (CDC) informa de que un paciente que está infectado por tan solo un 1 % de MTB farmacorresistente en un contexto de WT puede presentar fracaso terapéutico con su régimen de tratamiento propuesto.

55 Los procedimientos pueden incluir realizar al menos una etapa de ciclado que incluye amplificar una o más partes de dianas génicas de moléculas de ácido nucleico de *rpoB*, *inhA* y *katG* de una muestra usando una pluralidad de pares de cebadores, que incluyen cebadores específicos para *rpoB*, *inhA* y *katG* como se usan en el presente documento, que se refieren a cebadores oligonucleotídicos que específicamente se acopla a secuencias de ácido nucleico que codifican *rpoB*, *inhA*, y *katG*, respectivamente, e iniciar la síntesis de los mismos en condiciones apropiadas. Cada uno de los cebadores para *rpoB*, *inhA* y *katG* analizados se acopla a una diana dentro de o adyacente a la diana génica de la molécula de ácido nucleico de *rpoB*, *inhA*, y *katG* respectiva, de modo que al menos una parte de cada producto de amplificación contiene una secuencia de ácido nucleico correspondiente a la diana respectiva. El uno o más productos de amplificación de *rpoB*, *inhA* y *katG* se producen siempre que uno o más del ácido nucleico de *rpoB*, *inhA* y *katG* está presente en la muestra, por tanto, la presencia del uno o más de los productos de amplificación de *rpoB*, *inhA* y *katG* son indicativos de la presencia de *rpoB*, *inhA* y *katG* en la muestra. El producto de amplificación debe contener las secuencias de ácido nucleico que son complementarias a una o más sondas detectables para la detección de los SNP en *rpoB*, *inhA* y *katG* que confieren resistencia a la rifampicina y/o isoniácida a MTB. Cada etapa de ciclado incluye una etapa de amplificación, una etapa de hibridación y una etapa de detección, en la que la muestra se pone en contacto con una o más sondas detectables para *rpoB*, *inhA* y *katG* para la detección de la presencia o

ausencia de MTB-RIF y/o MTB-INH en la muestra.

Como se usa en el presente documento, el término "amplificación" se refiere al procedimiento de sintetizar moléculas de ácido nucleico que son complementarias a una o ambas cadenas de una molécula de ácido nucleico molde (por ejemplo, moléculas de ácido nucleico de *rpoB*, *inhA* y *katG*). Amplificar una molécula de ácido nucleico típicamente incluye desnaturar el ácido nucleico molde, hibridar cebadores al ácido nucleico molde a una temperatura que esté por debajo de las temperaturas de fusión de los cebadores y alargar enzimáticamente a partir de los cebadores para generar un producto de amplificación. La amplificación requiere típicamente la presencia de desoxirribonucleósidos trifosfato, una enzima ADN polimerasa (por ejemplo, Taq Platinum®) y un tampón apropiado y/o cofactores para la actividad óptima de la enzima polimerasa (por ejemplo, MgCl₂ y/o KCl).

El término "cebador" se usa en el presente documento como se conoce por los expertos en la técnica y se refiere a compuestos oligoméricos, principalmente a oligonucleótidos, pero también a oligonucleótidos modificados que pueden "cebar" la síntesis de ADN por una ADN polimerasa dependiente de molde, es decir, el extremo 3', por ejemplo, del oligonucleótido proporciona un grupo 3'-OH libre al que se pueden unir "nucleótidos" adicionales por una ADN polimerasa dependiente de molde que establece un enlace fosfodiéster 3' a 5', con lo que se usan desoxinucleósidos trifosfato, y con lo que se libera pirofosfato. Por lo tanto, no existe una diferencia fundamental entre un "cebador", un "oligonucleótido" o una "sonda", excepto posiblemente para la función deseada.

El término "hibridación" se refiere a la hibridación de una o más sondas a un producto de amplificación. Las condiciones de hibridación típicamente incluyen una temperatura que está por debajo de la temperatura de fusión de las sondas, pero que evita la hibridación no específica de las sondas.

El término "actividad nucleasa en dirección 5' a 3'" se refiere a una actividad de una ácido nucleico polimerasa, típicamente asociada a la síntesis de la hebra de ácido nucleico, con lo que los nucleótidos se eliminan del extremo 5' de la hebra de ácido nucleico.

El término "polimerasa termoestable" se refiere a una enzima polimerasa que es estable frente al calor, es decir, la enzima cataliza la formación de productos de extensión del cebador complementarios a un molde y no se desnaturiza de forma irreversible cuando se somete a temperaturas elevadas durante el tiempo necesario para efectuar la desnaturación de ácidos nucleicos molde bicatenarios. En general, la síntesis se inicia en el extremo 3' de cada cebador y continúa en la dirección de 5' a 3' a lo largo de la cadena molde. Las polimerasas termoestables se han aislado de *Thermus flavus*, *T. ruber*, *T. thermophilus*, *T. aquaticus*, *T. lacteus*, *T. rubens*, *Bacillus stearothermophilus* y *Methanothermobacter feravidus*. No obstante, también se pueden emplear polimerasas que no son termoestables en ensayos de PCR siempre que se reponga la enzima.

El término "complemento del mismo" se refiere a un ácido nucleico que al mismo tiempo tiene la misma longitud que, y es exactamente complementario a, un ácido nucleico dado.

El término "extensión" o "alargamiento" cuando se usa con respecto a ácidos nucleicos, se refiere a cuando se incorporan nucleótidos adicionales (u otras moléculas análogas) en los ácidos nucleicos. Por ejemplo, un ácido nucleico se extiende opcionalmente por un biocatalizador que incorpora nucleótidos, tal como una polimerasa que típicamente añade nucleótidos en el extremo terminal 3' de un ácido nucleico.

Los términos "idéntico" o porcentaje de "identidad" en el contexto de dos o más secuencias de ácido nucleico, se refieren a dos o más secuencias o subsecuencias que son iguales o tienen un porcentaje especificado de nucleótidos que son iguales, cuando se comparan y alinean para una correspondencia máxima, por ejemplo, como se mide usando uno de los algoritmos de comparación de secuencias disponibles para los expertos o por inspección visual. Los algoritmos ejemplares que son adecuados para determinar el porcentaje de identidad de secuencia y la similitud de secuencia son los programas BLAST, que se describen, por ejemplo, en Altschul *et al.* (1990) "Basic local alignment search tool" *J. Mol. Biol.* 215:403-410, Gish *et al.* (1993) "Identification of protein coding regions by database similarity search" *Nature Genet.* 3:266-272, Madden *et al.* (1996) "Applications of network BLAST server" *Meth. Enzymol.* 266:131-141, Altschul *et al.* (1997) "Gapped BLAST and PSI-BLAST: a new generation of protein database search programs" *Nucleic Acids Res.* 25:3389-3402, y Zhang *et al.* (1997) "PowerBLAST: A new network BLAST application for interactive or automated sequence analysis and annotation" *Genome Res.* 7:649-656.

Un "nucleótido modificado" en el contexto de un oligonucleótido se refiere a una alteración en la que al menos un nucleótido de la secuencia de oligonucleótidos se reemplaza por un nucleótido diferente que proporciona una propiedad deseada al oligonucleótido. Los nucleótidos modificados ejemplares que se pueden sustituir en los oligonucleótidos descritos en el presente documento incluyen, por ejemplo, una C5-metil-dC, una C5-etil-dC, una C5-metil-dU, una C5-etil-dU, una 2,6-diaminopurina, una C5-propinil-dC, una C5-propinil-dU, una C7-propinil-dA, una C7-propinil-dG, una C5-propargilamino-dC, una C5-propargilamino-dU, una C7-propargilamino-dA, una C7-propargilamino-dG, una 7-desaza-2-desoxixantósina, un análogo de pirazolopirimidina, una pseudo-dU, un nitropirrol, un nitroindol, 2'-O-metil-ribo-U, 2'-O-metil-ribo-C, una N4-etil-dC, una N6-metil-dA y similares. Muchos otros nucleótidos modificados que se pueden estar sustituidos en los oligonucleótidos se mencionan en este documento o se conocen de otro modo en la técnica. En determinados modos de realización, las sustituciones de nucleótidos modificados modifican las

temperaturas de fusión (Tf) de los oligonucleótidos con respecto a las temperaturas de fusión de los oligonucleótidos no modificados correspondientes. Para ilustrar adicionalmente, determinadas sustituciones de nucleótidos modificados pueden reducir la amplificación de ácido nucleico inespecífica (por ejemplo, minimizar la formación de dímeros de cebadores o similares), aumentar el rendimiento de un amplicón diana deseado y/o similares en algunos modos de realización. Los ejemplos de estos tipos de modificaciones en ácidos nucleicos se describen, por ejemplo, en la patente de EE. UU. n.º 6.001.611.

Ácidos nucleicos y oligonucleótidos de MTB-RIF y/o MTB-INH

La presente divulgación proporciona procedimientos para detectar MTB-RIF y/o MTB-INH mediante la amplificación, por ejemplo, de una parte de una o más de las secuencias de ácidos nucleicos de *rpoB*, *inhA* y *katG*. Secuencias de ácidos nucleicos para *rpoB*, *inhA* y *katG* están disponibles, por ejemplo, a través de GenBank. Específicamente, los cebadores y las sondas para amplificar y detectar dianas de moléculas de ácido nucleico de *rpoB*, *inhA* y *katG* se proporcionan por los modos de realización en la presente divulgación.

Más específicamente, los modos de realización de los oligonucleótidos incluyen, cada uno, un ácido nucleico con una secuencia seleccionada de las SEQ ID NO: 1-409 y 434-438, una variante sustancialmente idéntica de la misma en la que la variante tiene al menos, por ejemplo, un 80 %, 90 % o 95 % de identidad de secuencia con una de las SEQ ID NO: 1-409 y 434-438, o un complemento de las SEQ ID NO: 1-409 y 434-438 y la variante.

TABLA I: Sonda para dianas de moléculas de ácido nucleico de *rpoB*, *inhA* y *katG*

rpoB 531L		TCG/TTG	Ser/Leu
Nombre del oligo	SEQ ID NO	Secuencia	Modificaciones
RMRPO3SP531L09	1	FGTTGGQJGCTGGGGCP	F-Treo-FAM::P-Fosfato::Q-BHQ-2, J-abrazadera de G
RMRPO3SP531L18	2	FACTGTTQGGGLGLTGGGP	F-Treo-FAM::P-Fosfato::Q-BHQ-2, L=Propinil dC
RMRPO3SP531L19	3	FCTGTTQGGGLGLUGGGP	F-Treo-FAM::P-Fosfato::Q-BHQ-2, L=propinil dC, U=propinil dU
RMRPO3S531L18B	4	FACTGTTQGGGLGLUGGGP	F-Treo-FAM::P-Fosfato::Q-BHQ-2, L=propinil dC, U=propinil dU
RMRPO3S531L18C	5	FCTGTUQGGGLGLUGGGP	F-Treo-FAM::P-Fosfato::Q-BHQ-2, L=propinil dC, U=propinil dU
RMRPO3531L1B	6	FCTGTTQGGGLGCTGGGGCP	F-Treo-FAM::P-Fosfato::Q-BHQ-2, L=Propinil dC
RMRPO3SP531L20	7	FALUGTTQGGGLGLUGGP	F-Treo-FAM::P-Fosfato::Q-BHQ-2, L=propinil dC, U=propinil dU
RMRPO3S531L20	8	JCCGALTGTTGQGLGLUP	J-Treo-JA270::P-Fosfato::Q-BHQ-2, L=propinil dC, U=propinil dU
RMRPO3SP531L22	9	JCTGTTGGCGLUGQGGP	J-Treo-JA270::P-Fosfato::Q-BHQ-2, L=propinil dC, U=propinil dU
RMRPO3SP531L24	10	FLUGUUQGGGLGLTGGGGLP	F-Treo-FAM::P-Fosfato::Q-BHQ-2, L=propinil dC, U=propinil dU
RMRPO3SP531L25	11	FLUGUUQGGGLGLTGGGGP	F-Treo-FAM::P-Fosfato::Q-BHQ-2, L=propinil dC, U=propinil dU
RMRPO3SP531L26	12	FUGUUGQGLGLTGGGGLLP	F-Treo-FAM::P-Fosfato::Q-BHQ-2, L=propinil dC, U=propinil dU
RMRPO3S531L20B	13	FALUGUUQGGGLGLUGGP	F-Treo-FAM::P-Fosfato::Q-BHQ-2, L=propinil dC, U=propinil dU
RMRPO3S531L20C	14	EALUGUUQGGGLGLUGGP	E-Treo-HEX::P-Fosfato::Q-BHQ-2, L=propinil dC, U=propinil dU
RMRPO3S531L20D	15	FALUGUTQGGGLGLUGGP	F-Treo-FAM::P-Fosfato::Q-BHQ-2, L=propinil dC, U=propinil dU
RMRPO3S531L25B	16	ELUGUUQGGGLGLUGGGP	E-Treo-HEX::P-Fosfato::Q-BHQ-2, L=propinil dC, U=propinil dU

ES 2 784 654 T3

RMRPO3S531L25C	17	ELUGUUQGGLGLUGGLP	E-Treo-HEX::P-Fosfato::Q-BHQ-2, L=propinil dC, U=propinil dU
RMRPO3S531L20F	18	EALUGUUQGGLGLUGLAGLP	E-Treo-HEX::P-Fosfato::Q-BHQ-2, L=propinil dC, U=propinil dU
RMRPO3531L20HS	19	EALUGUUQJGGLGLUGGP	E-Treo-HEX::P-Fosfato::Q-BHQ-2, L=propinil dC, U=propinil dU
RMRPO3531L25C2	20	ELUGUUGQGLGLUGGLP	E-Treo-HEX::P-Fosfato::Q-BHQ-2, L=propinil dC, U=propinil dU
RMRPO3531L20C2	21	EALUGUUQGGLGLUGLP	E-Treo-HEX::P-Fosfato::Q-BHQ-2, L=propinil dC, U=propinil dU
RMRPO3531L25C3	22	EALUGUUQGGLGLUGGLP	E-Treo-HEX::P-Fosfato::Q-BHQ-2, L=propinil dC, U=propinil dU
RMRPO3S531F1	23	EALUGUUQLGLGLUGGP	E-Treo-HEX::P-Fosfato::Q-BHQ-2, L=propinil dC, U=propinil dU
RMRPO3531L25B2	24	ELUGUUQGGLGLTGGGP	E-Treo-HEX::P-Fosfato::Q-BHQ-2, L=propinil dC, U=propinil dU
RMRPO3531L31	25	EUGUUGQGLGLTGGGGP	E-Treo-HEX::P-Fosfato::Q-BHQ-2, L=propinil dC, U=propinil dU
RMRPO3531L25B3	26	ELUGUUGQGLGLTGGGP	E-Treo-HEX::P-Fosfato::Q-BHQ-2, L=propinil dC, U=propinil dU
RMRPO3531L25B4	27	ELUGUUGQGLGLTGGCP	E-Treo-HEX::P-Fosfato::Q-BHQ-2, L=propinil dC, U=propinil dU
RMRPO3F531L	28	FCCJACAQGTCCGGCGCTTGP	F-Treo-FAM::J-t-Butil-bencil-dA::P-Fosfato::Q-BHQ-2
RMRPO3F531L 02	29	FCCJACAQGTCCGGCGCTTGTGGGTCP	F-Treo-FAM::J-t-Butil-bencil-dA::P-Fosfato::Q-BHQ-2
RMRPO3F531L 04	30	FCCAACQAGTLGGLGLTTGP	F-Treo-FAM::P-Fosfato::Q-BHQ-2, L=Propinil dC
RMRPO3F531L05	31	FCCAACQAGTLGGLGLTTGP	F-Treo-FAM::P-Fosfato::Q-BHQ-2, L=Propinil dC
RMRPO3F531L06	32	FCCAACAQGULGGLGLTUGP	F-Treo-FAM::P-Fosfato::Q-BHQ-2, L=propinil dC, U=propinil dU
RMRPO3AP531L11	33	FCCAACAQGTJGGCGCTTGP	F-Treo-FAM::P-Fosfato::Q-BHQ-2, J-abrazadera de G
RMRPO3AP531L12	34	FCCA AJA QGTCCGGCGCTTGP	F-Treo-FAM::P-Fosfato::Q-BHQ-2, J-abrazadera de G
RMRPO3AP531L13	35	FCCAACAQGTCCGGJGCTTGP	F-Treo-FAM::P-Fosfato::Q-BHQ-2, J-abrazadera de G
RMRPO3AP531L14	36	FCCAACAQGTCCGGCG	F-Treo-FAM::P-Fosfato::Q-BHQ-2, J-abrazadera de G
RMRPO3A531L12B	37	FCCAALQAGUCGGCGCTTGP	F-Treo-FAM::P-Fosfato::Q-BHQ-2, L=propinil dC, U=propinil dU
RMRPO3AP531L17	38	FCCAALAQGT LGGLGLP	F-Treo-FAM::P-Fosfato::Q-BHQ-2, L=Propinil dC
RMRPO3A531L17B	39	FCCAALQAGTLGGLGLP	F-Treo-FAM::P-Fosfato::Q-BHQ-2, L=Propinil dC
RMRPO3A531L19	40	FCCAALQAGTLGGLGCTP	F-Treo-FAM::P-Fosfato::Q-BHQ-2, L=Propinil dC
RMRPO3A531L20	41	ECCAALAQGT LGGLGCTP	E-Treo-HEX::P-Fosfato::Q-BHQ-2, L=Propinil dC
RMRPO3A531L18D	42	JCCAALAGULGGCQGLTP	J-Treo-JA270::P-Fosfato::Q-BHQ-2, L=propinil dC, U=propinil dU
RMRPO3A531L12C	43	ECCAALQAGUCGGCGCTTGP	E-Treo-HEX::P-Fosfato::Q-BHQ-2, L=propinil dC, U=propinil dU
RMRPO3A531L12D	44	ECCAALQAGULGGCGCTTGP	E-Treo-HEX::P-Fosfato::Q-BHQ-2, L=propinil dC, U=propinil dU

RMRPO3531L17B2	45	ECCAALAQGULGGLGLP	E-Treo-HEX::P-Fosfato::Q-BHQ-2, L=propinil dC, U=propinil dU
RMRPO3531L17B3	46	ELLAALAQGULGGLGLP	E-Treo-HEX::P-Fosfato::Q-BHQ-2, L=propinil dC, U=propinil dU
RMRPO3A531L21	47	FLLAALQAGULGGLGLUP	F-Treo-FAM::P-Fosfato::Q-BHQ-2, L=propinil dC, U=propinil dU
RMRPO3A531L22	48	FLLJALQAGULGGLGLP	F-Treo-FAM::P-Fosfato::Q-BHQ-2, L=propinil dC, U=propinil dU, J-abrazadera de G
RMRPO3531L17B4	49	FLLAALQAGULGGLGLP	F-Treo-FAM::P-Fosfato::Q-BHQ-2, L=propinil dC, U=propinil dU
RMRPO3531L17B5	50	FLLJALQAGULGGLGLP	E-Treo-FAM::P-Fosfato::Q-BHQ-2, L=propinil dC, U=propinil dU, t-butil bencil-dA
RMRPO3A531L20B	51	ELLAALAQGULGGLGLP	E-Treo-HEX::P-Fosfato::Q-BHQ-2, L=Propinil dC
RM5L17B3a	52	ELLAALAQGTLGGLGLP	E-Treo-HEX::P-Fosfato::Q-BHQ-2, L=Propinil dC
rpoB 531W		TCG/TGG	Ser/Trp
Nombre del oligo	SEQ ID NO:	Secuencia	Modificaciones
RMRPO3F531W	53	FCCLACAQGTCCGGCGCTTGP	F=Treo-FAM; Q=t-butil bencil-dC; P=fosfato; Q=BHQ-2
RMRPO3F531W02	54	FCCLACAQGTCCGGCGCTTGP	F=Treo-FAM; L=t-butil bencil-dC; P=fosfato; Q=BHQ-2
RMRPO3F531W06	55	FCCJACAQGTCCGGCGCP	F-Treo-FAM::P-Fosfato::Q-BHQ-2, J-abrazadera de G

rpoB 526L		CAC/CTC	His/Leu
Nombre del oligo	SEQ ID NO:	Secuencia	Modificaciones
RMRPO3A07	56	FLUUGAGQGGULAALLLLP	F-Treo-FAM::P-Fosfato::Q-BHQ-2, L=propinil dC:U=propinil dU
RMRPO3A07B2	57	FTTGAGGQGTLAALCCCGACGGGGP	F-Treo-FAM::P-Fosfato::Q-BHQ-2, L=propinil dC:U=propinil dU
RMRPO3A08	58	FALLLULQAAGLGLLP	F-Treo-FAM::P-Fosfato::Q-BHQ-2, L=propinil dC:U=propinil dU
RMRPO3A08B	59	FALLLULQAAGLGLLP	F-Treo-FAM::P-Fosfato::Q-BHQ-2, L=propinil dC:U=propinil dU
RMRPO3A08C	60	FALLLULQAAGCGLLP	F-Treo-FAM::P-Fosfato::Q-BHQ-2, L=propinil dC:U=propinil dU
RMRPO3A09	61	JLUUGAGGGULAAQLLLLP	J-JA270::P-Fosfato::Q-BHQ-2, L=propinil dC:U=propinil dU
AYRPO3526LFM07	62	FLUUGAGGGQULAALLLLGAP	F-Treo-FAM::P-Fosfato::Q-BHQ-2::L -pdC:: U-pdU
AYRPO3526LFM08	63	FGLUUGAGQGGULAALLLLGAP	F-Treo-FAM::P-Fosfato::Q-BHQ-2::L -pdC:: U-pdU
AYRPO3526LFM09	64	FGLUUGAGGQGULAALLLLGAP	F-Treo-FAM::P-Fosfato::Q-BHQ-2::L -pdC:: U-pdU
AYRPO3526LFM10	65	FGLUUGAGGGQULAALLLLGAP	F-Treo-FAM::P-Fosfato::Q-BHQ-2::L -pdC:: U-pdU
AYRPO3526LFM11	66	FGLUUGAGGQJLAALLLLGAP	F-Treo-FAM::P-Fosfato::Q-BHQ-2::J-abrazadera de G::L -pdC:: U-pdU
AYRPO3526LFM12	67	FGLUUGAGGGQUJAALLLLGAP	F-Treo-FAM::P-Fosfato::Q-BHQ-2::J-

ES 2 784 654 T3

			abrazadera de G::L -pdC:: U-pdU
AYRPO3526LJA01	68	FGLUUGAGGGQULAALLLLGAP	F-t-JA270::P-Fosfato::Q-BHQ-2::L -pdC:: U-pdU
AYRPO3526LJA02	69	FGLUUGAGGGQULAALLLLGAP	F-t-JA270::P-Fosfato::Q-BHQ-2::L -pdC:: U-pdU
AYRPO3526LJA03	70	FGLUUGAGGGQJLAALLLLGAP	F-t-JA270::P-Fosfato::Q-BHQ-2::J-abrazadera de G::L -pdC:: U-pdU
AYRPO3526LJA04	71	FGLUUGAGGGQJJAALLLLGAP	F-t-JA270::P-Fosfato::Q-BHQ-2::J-abrazadera de G::L -pdC:: U-pdU
AYRPO3526LJA05	72	FGLUUGAGGGJQLAALLLLGAP	F-t-JA270::P-Fosfato::Q-BHQ-2::J-abrazadera de G::L -pdC:: U-pdU
AYRPO3526LJA06	73	FGLUUGAGGGJLAAQLLLLGAP	F-t-JA270::P-Fosfato::Q-BHQ-2::J-abrazadera de G::L -pdC:: U-pdU

rpoB 526Y		CAC/TAC	His/Tyr
Nombre del oligo	SEQ ID NO:	Secuencia	Modificaciones
RMRPO3A06E	74	JUUGUAGGULAALQLLGAP	J-JA270::P-Fosfato::Q-BHQ-2, L=Propinil dC, U=propinil dU
AYRPO3526YFM07	75	FLUUGUJGGQULAALLLLGAP	F-Treo-FAM::P-Fosfato::Q-BHQ-2::J-T-propdA::L -pdC:: U-pdU
AYRPO3526YFM08	76	FLUUGUJGGQULAALLLLGAP	F-Treo-FAM::P-Fosfato::Q-BHQ-2::J-T-propdA::L -pdC:: U-pdU
AYRPO3526YFM09	77	FLUUGUJGGQULAALLLLGAP	F-Treo-FAM::P-Fosfato::Q-BHQ-2::J-T-propdA::L -pdC:: U-pdU
AYRPO3526YFM10	78	FLUUGUAGQGULAALLLLGAP	F-Treo-FAM::P-Fosfato::Q-BHQ-2::L -pdC:: U-pdU
AYRPO3526YHX01	79	FLUUGUJGGQULAALLLLGAP	F-Treo-HEX::P-Fosfato::Q-BHQ-2::J-T-propdA::L -pdC:: U-pdU
AYRPO3526YHX02	80	FLUUGUAGQGULAALLLLGAP	F-Treo-HEX::P-Fosfato::Q-BHQ-2::L -pdC:: U-pdU
AYRPO3526YHX03	81	FUUGUJGGQULAALLLLGAP	F-Treo-HEX::P-Fosfato::Q-BHQ-2::J-T-propdA::L -pdC:: U-pdU
AYRPO3526YHX04	82	FUUGUJGGQULAALLLLP	F-Treo-HEX::P-Fosfato::Q-BHQ-2::J-T-propdA::L -pdC:: U-pdU
AYRPO3526YHX05	83	FUUGUJGGQULAALLLLP	F-Treo-HEX::P-Fosfato::Q-BHQ-2::J-T-propdA::L -pdC:: U-pdU
AYRPO3526YHX06	84	FLUUp66GUAGQGJLAALLLLGAP	F-Treo-HEX::P-Fosfato::Q-BHQ-2::J-abrazadera de G::L -pdC:: U-pdU
AYRPO3526YHX07	85	FLUUGUAGQGULAALLLLGALAP	F-Treo-HEX::P-Fosfato::Q-BHQ-2::L -pdC:: U-pdU
AYRPO3526YHX08	86	FLGLUUGUAGQGULAALLLLGAP	F-Treo-HEX::P-Fosfato::Q-BHQ-2::L -pdC:: U-pdU
AYRPO3526YHX09	87	FGLUUGUAGQGULAALLLLGALAP	F-Treo-HEX::P-Fosfato::Q-BHQ-2::L -pdC:: U-pdU
AYRPO3526YHX10	88	FLGLUUGUAGQGULAALLLLGALAP	F-Treo-HEX::P-Fosfato::Q-BHQ-2::L -pdC:: U-pdU

rpoB: 526D		CAC/GAC	His/Asp
Denominación	SEQ ID NO:	Secuencia	Modificaciones
RMRPO3A03C	89	FLUUGULQGGUCAACLLP	F-Treo-FAM::P-Fosfato::Q-BHQ-2, L=propinil dC;U=propinil dU
RMRPO3A03D	90	JLUUGULGGULAAQLCCP	J-JA270::P-Fosfato::Q-BHQ-2, L=Propinil dC, U=propinil dU

ES 2 784 654 T3

AYRPO3526DFM03	91	FTGTJGGQTC AACCCCGAP	F-Treo-FAM::P-Fosfato::Q-BHQ-2::J-abrazadera de G
AYRPO3526DFM04	92	FTGTJGGQTC AACCCCGAP	F-Treo-FAM::P-Fosfato::Q-BHQ-2::J-abrazadera de G
AYRPO3526DFM05	93	FGTTGTQJGGTCAACCCCGAP	F-Treo-FAM::P-Fosfato::Q-BHQ-2::J-abrazadera de G
AYRPO3526DFM06	94	FGTTGTJGGQTC AACCCCGAP	F-Treo-FAM::P-Fosfato::Q-BHQ-2::J-abrazadera de G
AYRPO3526DJA07	95	FUUGUJGGULAQALLLP	F-JA270::P-Fosfato::Q-BHQ-2::L -pdC::U-pdU::J-abrazadera de G
AYRPO3526DJA08	96	FLUUGUJGGULAQALLLP	F-JA270::P-Fosfato::Q-BHQ-2::L -pdC::U-pdU::J-abrazadera de G
AYRPO3526DJA09	97	FUUGUJGGULAQALLLGAP	F-JA270::P-Fosfato::Q-BHQ-2::L -pdC::U-pdU::J-abrazadera de G
AYRPO3526DJA10	98	FLUUGUJGGULAQALLLGAP	F-JA270::P-Fosfato::Q-BHQ-2::L -pdC::U-pdU::J-abrazadera de G
AYRPO3526DJA11	99	FGLUUGUJGGULAQALLLGAP	F-JA270::P-Fosfato::Q-BHQ-2::L -pdC::U-pdU::J-abrazadera de G

rpoB 526N		CAC/AAC	His/Asn
Nombre del oligo	SEQ ID NO:	Secuencia	Modificaciones
RMRPO3SP526R2	100	FACCAAQLAAGLGLLGP	F-Treo-FAM::P-Fosfato::Q-BHQ-2, L=Propinil dC
RMRPO3SP526R3	101	FALLAAQLAAGLGLLGP	F-Treo-FAM::P-Fosfato::Q-BHQ-2, L=Propinil dC
RMRPO3AP526R1	102	FTTGTQGGT LAALLCCGAP	F-Treo-FAM::P-Fosfato::Q-BHQ-2, L=Propinil dC
RMRPO3AP526N1	103	FUUGUUQGGULAALLP	F-Treo-FAM::P-Fosfato::Q-BHQ-2, L=Propinil dC
RMRPO3AP526N2	104	FUUGUUQGGULAALLGP	F-Treo-FAM::P-Fosfato::Q-BHQ-2, L=Propinil dC
RMRPO3AP526N2B	105	FUUGUUQGGULJLLLP	F-Treo-FAM::P-Fosfato::Q-BHQ-2, L=propinil dC; U=propinil dU
RMRPO3SP526N4	106	FALLAALQAAGLGLLGALUP	F-Treo-FAM::P-Fosfato::Q-BHQ-2, L=propinil dC; U=propinil dU
RMRPO3SP526N4B	107	EALLAALQAAGLGLLGALUP	E-Treo-HEX::P-Fosfato::Q-BHQ-2, L=propinil dC, U=propinil dU
RMRPO3SP526N4B2	108	EALLAAQLAAGLGLLGALP	E-Treo-HEX::P-Fosfato::Q-BHQ-2, L=propinil dC, U=propinil dU
RMRPO3SP526N4B2b	109	EALLAAQLAAGLGLLGAP	E-Treo-HEX::P-Fosfato::Q-BHQ-2, L=propinil dC, U=propinil dU
RMRPO3SP526N4B3	110	FLAALQAAGLGLLGALUGP	F-Treo-FAM::P-Fosfato::Q-BHQ-2, L=propinil dC; U=propinil dU
RMRPO3SP526N4C	111	FALLAALQAAGLGLLGP	F-Treo-FAM::P-Fosfato::Q-BHQ-2, L=Propinil dC
RMRPO3SP526N5	112	FALLAAQLAAGLGLLGALUP	F-Treo-FAM::P-Fosfato::Q-BHQ-2, L=propinil dC; U=propinil dU
RMRPO3AP526N6	113	FUUGUUQGGULAALLLGAP	F-Treo-FAM::P-Fosfato::Q-BHQ-2, L=propinil dC; U=propinil dU
RMRPO3AP526N7	114	FUUGUQUGGULAALLLGAP	F-Treo-FAM::P-Fosfato::Q-BHQ-2, L=propinil dC; U=propinil dU
RMRPO3AP526N8	115	FUUGUUQGGULAALLLP	F-Treo-FAM::P-Fosfato::Q-BHQ-2, L=propinil dC; U=propinil dU

ES 2 784 654 T3

RMRPO3AP526N9	116	FUUGUUQGGULOOLLLP	F-Treo-FAM::P-Fosfato:: Q-BHQ-2, L=Propinil dC: U=propinil dU, O-t-butil bencil dA
RMRPO3AP526N1B	117	FUUGUUQGGULJLLLP	F-Treo-FAM::P-Fosfato::Q-BHQ-2, L=Propinil dC, J-N6 metil dA
RMRPO3A526N8B	118	FUUGUUGQGULAALLLP	F-Treo-FAM::P-Fosfato::Q-BHQ-2, L=propinil dC:U=propinil dU
RM_NEW526N11B3	438	ETTGTGQGTCAACCCCGACGJGGP	E-Treo-HEX::P-Fosfato::Q-BHQ-2::J-7_Dz_dG

rpoB 533P		CTG/CCG	Leu/Pro
Nombre del oligo	SEQ ID NO:	Secuencia	Modificaciones
RMRPO3H533P10B	119	ECGCJGGQGGCCCGGCP	E-Treo-HEX::P-Fosfato::Q-BHQ-2, J-abrazadera de G
RMRPO3H533P10D	120	FLGLLGGQGGLLLGGLGPP	F-Treo-FAM::P-Fosfato::Q-BHQ-2, J-abrazadera de G, L=Propinil dC
RMRPO3H533P10	121	ECGCCGGQGGCCCGGCGGP	E-Treo-HEX::P-Fosfato::Q-BHQ-2

rpoB: 513L		CAA/CTA	Gln/Leu
Denominación	SEQ ID NO:	Secuencia	Modificaciones
JJS513L44PJ12	122	FLAGLUGAGLLUAQUULP	L=pdC, U=pdU, F=t-JA270, Q=BHQ2, p=fosfato
JJS513L68PJ12	123	FLLUAUULAUGGAQLLAGP	L=pdC, U=pdU, F=t-JA270, Q=BHQ2, p=fosfato
JJS513L59PJ12	124	FLLAGLUGAGLLUQUAULP	L=pdC, U=pdU, F=t-JA270, Q=BHQ2, p=fosfato
JJS513L101PJ12	125	FAGLLUAUULAUGQGALLAGP	L=pdC, U=pdU, F=t-JA270, Q=BHQ2, p=fosfato
JJS513L84PJ12	126	FGLLUAUULATGGQALLAGP	L=pdC, U=pdU, F=t-JA270, Q=BHQ2, p=fosfato
JJA513L60PJ12	127	FUGAAUAGGLULAQGLUGP	L=pdC, U=pdU, F=t-JA270, Q=BHQ2, p=fosfato
JJA513L68PJ12	128	FLUGGULLAUGAAQTAGGP	L=pdC, U=pdU, F=t-JA270, Q=BHQ2, p=fosfato
JJA513L103PJ12	129	FUULUGGULLAUGQAAUAGGP	L=pdC, U=pdU, F=t-JA270, Q=BHQ2, p=fosfato
JJA513L61PJ12	130	FAUGAAUAGGLULQAGLUP	L=pdC, U=pdU, F=t-JA270, Q=BHQ2, p=fosfato
JJA513L76PJ12	131	FUGAAUAGGLULAQGLUGGP	L=pdC, U=pdU, F=t-JA270, Q=BHQ2, p=fosfato
JJA513L59PJ12	132	FGAAUAGGLULAGQLUGGP	L=pdC, U=pdU, F=t-JA270, Q=BHQ2, p=fosfato
JJA513L95PJ12	133	FLAUGAAUAGGLUQLAGLUGP	L=pdC, U=pdU, F=t-JA270, Q=BHQ2, p=fosfato
JJA513L924PJ2	134	FGAAUAGGLULAGQUUGLUP	L=pdC, U=pdU, F=t-JA270, Q=BHQ2, p=fosfato
JJA513L928PJ2	135	FGAAUAGGUULAGQLUGGLUP	L=pdC, U=pdU, F=t-JA270, Q=BHQ2, p=fosfato
JJA513L927PJ2	136	FGAAUAGGLUUAGQLUGGLUP	L=pdC, U=pdU, F=t-JA270, Q=BHQ2, p=fosfato
JJA513L9232PJ2	137	FGAAUAGGLUGAGQLUGGLUP	L=pdC, U=pdU, F=t-JA270, Q=BHQ2, p=fosfato

ES 2 784 654 T3

JJA513L9243PJ2	138	FGAAUAGGLULLGQLUGGLUP	L=pdC, U=pdU, F=t-JA270, Q=BHQ2, p=fosfato
JJA513L9217PJ2	139	FGAAUAGGLULAGQLAGGLUP	L=pdC, U=pdU, F=t-JA270, Q=BHQ2, p=fosfato
JJA513L9218PJ2	140	FGAAUAGGLULAGQAUGGLUP	L=pdC, U=pdU, F=t-JA270, Q=BHQ2, p=fosfato
JJA513L9222PJ2	141	FGAAUAGGAULAGQLUGGLUP	L=pdC, U=pdU, F=t-JA270, Q=BHQ2, p=fosfato
JJA513L75PJ12	142	FGAAUAGGLULAGQLUGGLP	L=pdC, U=pdU, F=t-JA270, Q=BHQ2, p=fosfato
JJA513L75PCA12	143	FGAAUAGGLULAGQLUGGLP	L=pdC, U=pdU, F=CAL Fluor Red 635, Q=BHQ2, p=fosfato
JJA513L75PCB12	144	FGAAUAGGLULAGQLUGGLP	L=pdC, U=pdU, F=CAL Fluor Red 635 dT, Q=BHQ2, p=fosfato
JJA513L77PJ12	145	FAUGAAUAGGLULQAGLUGP	L=pdC, U=pdU, F=t-JA270, Q=BHQ2, p=fosfato
JJA513L93PJ12	146	FUGAAUAGGLULAQGLUGGLP	L=pdC, U=pdU, F=t-JA270, Q=BHQ2, p=fosfato
JJS513L85PJ12	147	FLLUAUULAUGGAQLLAGAP	L=pdC, U=pdU, F=t-JA270, Q=BHQ2, p=fosfato

rpoB: 513K		CAA/AAA	Gln/Lys
Denominación	SEQ ID NO:	Secuencia	Modificaciones
JJS513K84PJ12	148	FAGLAAAUULAUGQGALLAP	L=pdC, U=pdU, F=t-JA270, Q=BHQ2, p=fosfato
JJS513K77PJ12	149	FLLAGLUGAGLAAQUULAP	L=pdC, U=pdU, F=t-JA270, Q=BHQ2, p=fosfato
JJS513K79PJ12	150	FAGLUGAGLAAUQULAUGP	L=pdC, U=pdU, F=t-JA270, Q=BHQ2, p=fosfato
JJS513K85PJ12	151	FGLAAAUULAUGGQALLAGP	L=pdC, U=pdU, F=t-JA270, Q=BHQ2, p=fosfato
JJA513K43PJ12	152	FAUUUGLULAGLUQGGLP	L=pdC, U=pdU, F=t-JA270, Q=BHQ2, p=fosfato
JJA513K77PJ12	153	FUGAAUUUGLULAQGLUGGP	L=pdC, U=pdU, F=t-JA270, Q=BHQ2, p=fosfato
JJA513K60PJ12	154	FGAAUUUGLULAGQLUGGP	L=pdC, U=pdU, F=t-JA270, Q=BHQ2, p=fosfato
JJA513K76PJ12	155	FGAAUUUGLULAGQLUGGLP	L=pdC, U=pdU, F=t-JA270, Q=BHQ2, p=fosfato
JJA513K76PCA12	156	FGAAUUUGLULAGQLUGGLP	L=pdC, U=pdU, F=CAL Fluor Red 635, Q=BHQ2, p=fosfato
JJA513K76PCB12	157	FGAAUUUGLULAGQLUGGLP	L=pdC, U=pdU, F=CAL Fluor Red 635 dT, Q=BHQ2, p=fosfato
JJA513K44PJ12	158	FAAUUUGLULAGLQUGGP	L=pdC, U=pdU, F=t-JA270, Q=BHQ2, p=fosfato
JJA513K80PJ12	159	FLLAUGAAUUUGLQULAGLP	L=pdC, U=pdU, F=t-JA270, Q=BHQ2, p=fosfato
JJA513K59PJ12	160	FAAUUUGLULAGLQUGGLP	L=pdC, U=pdU, F=t-JA270, Q=BHQ2, p=fosfato
JJA513K75PJ12	161	FAAUUUGLULAGQLUGGLUP	L=pdC, U=pdU, F=t-JA270, Q=BHQ2, p=fosfato

ES 2 784 654 T3

rpoB: 513P		CAA/CCA	Gln/Pro
Denominación	SEQ ID NO:	Secuencia	Modificaciones
JJS513P66PJ12	162	FAGLLLAUULAUGQGALLP	L=pdC, U=pdU, F=t-JA270, Q=BHQ2, p=fosfato
JJS513P83PJ12	163	FAGLLLAUULAUGQGALLP	L=pdC, U=pdU, F=t-JA270, Q=BHQ2, p=fosfato
JJS513P68PJ12	164	FLLLAUULAUGGAQLLAGP	L=pdC, U=pdU, F=t-JA270, Q=BHQ2, p=fosfato
JS513P81PJ12	165	FUGAGLLLAUULAQUGGALP	L=pdC, U=pdU, F=t-JA270, Q=BHQ2, p=fosfato
JJA513P60PJ12	166	FUGAAUGGGLULAQGLUGP	L=pdC, U=pdU, F=t-JA270, Q=BHQ2, p=fosfato
JJA513P76PJ12	167	FUGAAUGGGLTLAQLUGGP	L=pdC, U=pdU, F=t-JA270, Q=BHQ2, p=fosfato
JJS513P66GJ12	168	FAGLLEAUULAUGQGALLP	E=abrazadera de G, L=pdC, U=pdU, F=t-JA270, Q=BHQ2, p=fosfato
JJS513P83GJ12	169	FAGLLEAUULAUGQGALLAP	E=abrazadera de G, L=pdC, U=pdU, F=t-JA270, Q=BHQ2, p=fosfato
JJS513P84PJ12	170	FGLLLAUULAUGGQALLAGP	L=pdC, U=pdU, F=t-JA270, Q=BHQ2, p=fosfato
JJS513P82PJ12	171	FGAGLLLAUULAUQGGALLP	L=pdC, U=pdU, F=t-JA270, Q=BHQ2, p=fosfato
JJS513P84GJ12	172	FGLLEAUUCAUGGQALLAGP	E=abrazadera de G, L=pdC, U=pdU, F=t-JA270, Q=BHQ2, p=fosfato
JJS513P82GJ12	173	FGAGLLEAUULAUQGGALLP	E=abrazadera de G, L=pdC, U=pdU, F=t-JA270, Q=BHQ2, p=fosfato

rpoB: 522L		TCG/TTG	Ser/Leu
Denominación	SEQ ID NO:	Secuencia	Modificaciones
JJA522L50PJ12	174	FGGULAALLLLAQLAGP	L=pdC, U=pdU, F=t-JA270, Q=BHQ2, p=fosfato
JJA522L18PJ12	175	FALLLLAALAGLGQGP	L=pdC, U=pdU, F=t-JA270, Q=BHQ2, p=fosfato
JJA522L16PJ12	176	FLLLAALAGLGGQUP	L=pdC, U=pdU, F=t-JA270, Q=BHQ2, p=fosfato
JJA522L17PJ12	177	FLLLLAALAGLGGQGP	L=pdC, U=pdU, F=t-JA270, Q=BHQ2, p=fosfato
JJA522L83PJ12	178	FUGGGULAALLLLQAALAGP	L=pdC, U=pdU, F=t-JA270, Q=BHQ2, p=fosfato
JJA522L32PJ12	179	FAALLLLAALAGLQGGP	L=pdC, U=pdU, F=t-JA270, Q=BHQ2, p=fosfato
JJA522L33PJ12	180	FLAALLLLAALAGQLGP	L=pdC, U=pdU, F=t-JA270, Q=BHQ2, p=fosfato
JJA522L48PJ12	181	FULAALLLLAALAQGLGP	L=pdC, U=pdU, F=t-JA270, Q=BHQ2, p=fosfato
JJA522L30PJ12	182	FLLLLAALAGLGGQUP	L=pdC, U=pdU, F=t-JA270, Q=BHQ2, p=fosfato
JJA522L31PJ12	183	FALLLLAALAGLGQGGP	L=pdC, U=pdU, F=t-JA270, Q=BHQ2, p=fosfato
JJA522L63PJ12	184	FULAALLLLAALAQGLGGP	L=pdC, U=pdU, F=t-JA270, Q=BHQ2, p=fosfato

ES 2 784 654 T3

JJA522L47PJ12	185	FLAALLLLAALAGQLGGP	L=pdC, U=pdU, F=t-JA270, Q=BHQ2, p=fosfato
---------------	-----	--------------------	--

rpoB: 522Q		TCG/CAG	Ser/Gln
Denominación	SEQ ID NO:	Secuencia	Modificaciones
JJS522Q48J12	186	FCCGCTGCAGGGGQTTGAP	F=t-JA270, Q=BHQ2, p=fosfato
JJS522Q32J12	187	FCCCGCTGCAGGGGQTTTP	F=t-JA270, Q=BHQ2, p=fosfato
JJS522Q49J12	188	FCGCTGCAGGGGTQTGACP	F=t-JA270, Q=BHQ2, p=fosfato
JJA522Q31J12	189	FACCCCTGCAGCGQGGTP	F=t-JA270, Q=BHQ2, p=fosfato
JJA522Q33J12	190	FCAACCCCTGCAGQCGGP	F=t-JA270, Q=BHQ2, p=fosfato
JJA522Q43J12	191	FCCCTGCAGCGGGQTTGTP	F=t-JA270, Q=BHQ2, p=fosfato
JJA522Q31PJ12	192	FALLLLUGCAGLGQGGUP	L=pdC, U=pdU, F=t-JA270, Q=BHQ2, p=fosfato
JJS522Q49PJ12	193	FLGLUGLAGGGGUQUGALP	L=pdC, U=pdU, F=t-JA270, Q=BHQ2, p=fosfato
JJA522Q18PJ12	194	FALLLLUGLAGLGQGGP	L=pdC, U=pdU, F=t-JA270, Q=BHQ2, p=fosfato
JJS522Q34PJ12	195	FLGLUGLAGGGGUQUGAP	L=pdC, U=pdU, F=t-JA270, Q=BHQ2, p=fosfato
JJA522Q20PJ12	196	FLAALLLLUGLAGQLGP	L=pdC, U=pdU, F=t-JA270, Q=BHQ2, p=fosfato
JJA522Q33PJ12	197	FLAALLLLUGLAGQLGGP	L=pdC, U=pdU, F=t-JA270, Q=BHQ2, p=fosfato
JJA522Q47PJ12	198	FLAALLLLUGLAGQLGGGP	L=pdC, U=pdU, F=t-JA270, Q=BHQ2, p=fosfato

rpoB: 522W		TCG/TGG	Ser/Trp
Denominación	SEQ ID NO:	Secuencia	Modificaciones
JJA522W33PJ12	199	FLAALLLLLALAGQLGP	L=pdC, U=pdU, F=t-JA270, Q=BHQ2, p=fosfato
JJA522W33GJ12	200	FLAALLLLEALAGQLGP	E=abrazadera de G, L=pdC, U=pdU, F=t-JA270, Q=BHQ2, p=fosfato
JJA522W47J12	201	FLAALLLLLALAGQLGGP	L=pdC, U=pdU, F=t-JA270, Q=BHQ2, p=fosfato
JJA522W47GJ12	202	FLAALLLLEALAGQLGGP	E=abrazadera de G, L=pdC, U=pdU, F=t-JA270, Q=BHQ2, p=fosfato
JJA522W48PJ12	203	FULAALLLLLALAQGLGP	L=pdC, U=pdU, F=t-JA270, Q=BHQ2, p=fosfato
JJA522W48GJ12	204	FULAALLLLEALAQGLGP	E=abrazadera de G, L=pdC, U=pdU, F=t-JA270, Q=BHQ2, p=fosfato

rpoB 516V		GAC/GTC	Asp/Val
Denominación	SEQ ID NO:	Secuencia	Modificaciones
RMRPO3F516V	205	FCTGGJCQCATGAATTGGCTCP	F-Treo-FAM::J-t-Butil-bencil-dA::P-Fosfato::Q-BHQ-2
RMRPO3UNF516V	206	FCTGGACQCATGAATTGGCTCP	F-Treo-FAM::P-Fosfato::Q-BHQ-2

ES 2 784 654 T3

RMRPO3SP516V	207	FTGGTCQCAGAACAACCCGCTP	F-Treo-FAM::P-Fosfato::Q-BHQ-2
RMRPO3SP516Y	208	EATGTACQCAGAACAACCCGCTGP	E-Treo-HEX::P-Fosfato::Q-BHQ-2
RMRPO3AP516Y	209	ECTGGTACQATGAATTGGCTCP	E-Treo-HEX::P-Fosfato::Q-BHQ-2
RMRPO3A2P516Y	210	ECTGGTACQATGAATTGGCTCAGCP	E-Treo-HEX::P-Fosfato::Q-BHQ-2
RMRPO3F516V02	211	FCTGGJCQLATGAATTGGLTLP	F-Treo-FAM::P-Fosfato::Q-BHQ-2, L=Propinil dC, J-t-Butil-bencil-dA
RMRPO3SP516V03	212	FTGGTCQCAGAACAACCCGCTGCGGP	F-Treo-FAM::P-Fosfato::Q-BHQ-2
RMRPO3SP516V04	213	FTGGTCQCAAAACAACCCGCTP	F-Treo-FAM::P-Fosfato::Q-BHQ-2
RMRPO3SP516V05	214	FTGGTEQCAGAACAACCCGCTP	F-Treo-FAM::P-Fosfato::Q-BHQ-2, E-abrazadera de G
RMRPO3SP516V06	215	FTGGTCQEAGAACAACCCGCTP	F-Treo-FAM::P-Fosfato::Q-BHQ-2, E-abrazadera de G
RMRPO3SP516Y02	216	EATGTACQCAGAACAACCCGGGGTP	E-Treo-HEX::P-Fosfato::Q-BHQ-2
RMRPO3SP516V07	217	FTGGTCQCAGAATAACCCGCTGCGGP	F-Treo-FAM::P-Fosfato::Q-BHQ-2
RMRPO3SP516V08	218	FTGGTCQCAAAACAACCCGCTGCGGP	F-Treo-FAM::P-Fosfato::Q-BHQ-2
RMRPO3SP516V09	219	FGGTCCQAGAACAACCCGCTGP	F-Treo-FAM::P-Fosfato::Q-BHQ-2
RMRPO3SP516V10	220	FATGGTCQCAGAACAACCCGCTP	F-Treo-FAM::P-Fosfato::Q-BHQ-2
RMRPO3SP516V11	221	ECATGGTCQCAGAACAACCCGP	E-Treo-HEX::P-Fosfato::Q-BHQ-2
RMRPO3SP516V12	222	FATGGTCQCAGAACAACCCGTTGP	F-Treo-FAM::P-Fosfato::Q-BHQ-2
RMRPO3S516V11B	223	FCATGGTQCCAGAACAACCCGP	F-Treo-FAM::P-Fosfato::Q-BHQ-2
RMRPO3S516V11C	224	FLAUGGUQLLAGAALAALLGP	F-Treo-FAM::P-Fosfato::Q-BHQ-2, L=propinil dC, U=propinil dU
RMRPO3S516V11D	225	FCATGGQTCAGAACAACCCGP	F-Treo-FAM::P-Fosfato::Q-BHQ-2
RMRPO3S516V11E	226	FATGGTQCCAGAACAACCCGP	F-Treo-FAM::P-Fosfato::Q-BHQ-2
RMRPO3S516V11F	227	JCATGGTCCAGAAQCAACCCGP	J-JA270::P-Fosfato::Q-BHQ-2
RMRPO3S516V11G	228	JLAUGGULLAGAAQLAALP	J-JA270::P-Fosfato::Q-BHQ-2
RMRPO3516V11C2	229	FLAUGGUQLLJGAJLAJLP	F-Treo-FAM::P-Fosfato::Q-BHQ-2, L=propinil dC, U=propinil dU, J: N6-Bencil dA
RM516V11G2	230	FLLUGGUQLLAGAALAALP	F-Treo-FAM::P-Fosfato::Q-BHQ-2
RMRPO3516V11G2	231	JLAUGGULLAGAAQLAP	J-JA270::P-Fosfato::Q-BHQ-2, L=Propinil dC, U=propinil dU
RMRPO3516V11G3	232	JLAUGGULLAGAAQLAP	J-JA270::P-Fosfato::Q-BHQ-2, L=Propinil dC, U=propinil dU
RMRPO3S516V12B	233	FCATGGTCQCAGAACAACCCGTTGP	F-Treo-FAM::P-Fosfato::Q-BHQ-2
RMRPO3516V11C4	234	FLAUGGUQLLAGAALAALLP	F-Treo-FAM::P-Fosfato::Q-BHQ-2, L=propinil dC, U=propinil dU
RMRPO3516V11E2	235	FTGGTQCCAGAACAACCCGCTGP	F-Treo-FAM::P-Fosfato::Q-BHQ-2
RMRPO3516V11E3	236	FATGGTQCCAGAACAACAGTTGP	F-Treo-FAM::P-Fosfato::Q-BHQ-2
RMRPO3516V11E5	237	FTGGTQCCAGAACAACCCGCTP	F-Treo-FAM::P-Fosfato::Q-BHQ-2
RMRPO3516V11E6	238	FTGGTCCQAGAACAACCCGCTP	F-Treo-FAM::P-Fosfato::Q-BHQ-2

ES 2 784 654 T3

rpoB 516Y		GAC/TAC	Asp/Tyr
Nombre del oligo	SEQ ID NO:	Secuencia	Modificaciones
RMRPO3SP516Y03	239	EATGTAJQCAGAACAACCCGCP	E-Treo-HEX::P-Fosfato::Q-BHQ-2, J-abrazadera de G
RMRPO3S516YB2	240	FATGTQACCAGAACAACCCGCTGP	F-Treo-FAM::P-Fosfato::Q-BHQ-2
RMRPO3SP516Y	241	EATGTACQCAGAACAACCCGCTGP	E-Treo-HEX::P-Fosfato::Q-BHQ-2
RMRPO3AP516Y	242	ECTGGTACQATGAATTGGCTCP	E-Treo-HEX::P-Fosfato::Q-BHQ-2
RMRPO3A2P516Y	243	ECTGGTACQATGAATTGGCTACGP	E-Treo-HEX::P-Fosfato::Q-BHQ-2
RMRPO3SP516Y02	244	EATGTACQCAGAACAACCCGGGTP	E-Treo-HEX::P-Fosfato::Q-BHQ-2
RMRPO3SP516Y4B	245	EATGTACQCAGAACAACCCGCTGP	E-Treo-HEX::P-Fosfato::Q-BHQ-2
RMRPO3S516YB	246	FATGTACQCAGAACAACCCGCTGP	F-Treo-FAM::P-Fosfato::Q-BHQ-2
RMRPO3S516YC	247	FATGTAQCCAGAACAACCCGCTGP	F-Treo-FAM::P-Fosfato::Q-BHQ-2

rpoB 533P		CTG/CCG	Leu/Pro
Nombre del oligo	SEQ ID NO:	Secuencia	Modificaciones
RMRPO3H533P10B	248	ECGCJGGQGGCCCGGCP	E-Treo-HEX::P-Fosfato::Q-BHQ-2, J-abrazadera de G
RMRPO3H533P10D	249	FLGLLGGQGGLLLGGLGGP	F-Treo-FAM::P-Fosfato::Q-BHQ-2, J-abrazadera de G
RMRPO3H533	250	ECCGGCGQCCGACAGTCGGCGP	E-Treo-HEX::P-Fosfato::Q-BHQ-2
RMRPO3H533P02	251	ECCGGCGQCCGACAGTCGGP	E-Treo-HEX::P-Fosfato::Q-BHQ-2
RMRPO3H533P03	252	ECCGGCGQCCTACAGTCGGCGP	E-Treo-HEX::P-Fosfato::Q-BHQ-2
RMRPO3H533P04	253	ECCGGCGQCCAACAGTCGGCGP	E-Treo-HEX::P-Fosfato::Q-BHQ-2
RMRPO3H533P05	254	ECCGGCGQCCACAGTCGGCGP	E-Treo-HEX::P-Fosfato::Q-BHQ-2
RMRPO3H533P06	255	ECCGGCQACCGACAGTCGGP	E-Treo-HEX::P-Fosfato::Q-BHQ-2
RMRPO3H533P07	256	ECCGGCGQTCGACAGTCGGP	E-Treo-HEX::P-Fosfato::Q-BHQ-2
RMRPO3H533P08	257	ECCGGCQCCGACAGTCGGCP	E-Treo-HEX::P-Fosfato::Q-BHQ-2
RMRPO3H533P09	258	ECCGGCQACCGACAGTCGGCP	E-Treo-HEX::P-Fosfato::Q-BHQ-2
RMRPO3H533P10	259	ECGCCGGQGGCCCGGCGP	E-Treo-HEX::P-Fosfato::Q-BHQ-2
RMRPO3H533P11	260	ECGCCGQGGGCCCGGCGP	E-Treo-HEX::P-Fosfato::Q-BHQ-2
RMRPO3H533P12	261	ECGCCGGQGGCCCGGCP	E-Treo-HEX::P-Fosfato::Q-BHQ-2
RMRPO3H533P8B	262	ECCGGCQCCGACAGTCGGP	E-Treo-HEX::P-Fosfato::Q-BHQ-2
RMRPO3H533P8C	263	ECCGGCQCCGACAGTCGP	E-Treo-HEX::P-Fosfato::Q-BHQ-2
RMRPO3H533P13	264	FCGCCGQGGGCCGGCCP	F-Treo-FAM::P-Fosfato::Q-BHQ-2
RMRPO3H533P10C	265	FCGCCGGQGGGCCCGGCGP	F-Treo-FAM::P-Fosfato::Q-BHQ-2

ES 2 784 654 T3

RMRPO3H533P10E	266	FCGCCGQGGGCCCCGGCGGP	F-Treo-FAM::P-Fosfato::Q-BHQ-2
RMRPO3533P10C2	267	FCGCCGQGGGCCCCGGCP	F-Treo-FAM::P-Fosfato::Q-BHQ-2
RMRPO3533P12B	268	FCGCCGQGGGCCCCGGCP	F-Treo-FAM::P-Fosfato::Q-BHQ-2
RMRPO3533P12C	269	FCGCCQGGGGCCCCGGCP	F-Treo-FAM::P-Fosfato::Q-BHQ-2
RMRPO3533P12B2	270	FCGCCGQGGGCCCCGGCGP	F-Treo-FAM::P-Fosfato::Q-BHQ-2
RMRPO3533P12C2	271	FCGCCQGGGGCCCCGGCGGP	F-Treo-FAM::P-Fosfato::Q-BHQ-2
RMRPO3533P12C3	272	FCGCCQGAGGCCCCGGCGGP	F-Treo-FAM::P-Fosfato::Q-BHQ-2
RMRPO3533P12C4	273	FAGCCQGGGGCCCCGGCGGP	F-Treo-FAM::P-Fosfato::Q-BHQ-2
RMRPO3533P13	274	FCCGGGQGCCCGGGCGGP	F-Treo-FAM::P-Fosfato::Q-BHQ-2
RMRPO3533P14	275	FCCGGGGQCCCCGGCGGP	F-Treo-FAM::P-Fosfato::Q-BHQ-2
RMRPO3H533P02B	276	ECCGGCGQCCGACAGTCP	E-Treo-HEX::P-Fosfato::Q-BHQ-2

rpoB 511P		CTG/CCG	Leu/Pro
Nombre del oligo	SEQ ID NO:	Secuencia	Modificaciones
AYRPO3511PFM01	277	FCAGCQCAGCCAATTCATGP	F-Treo-FAM::P-Fosfato::Q-BHQ-2
AYRPO3511PFM02	278	FCAGCCQAGCCAATTCATGP	F-Treo-FAM::P-Fosfato::Q-BHQ-2
AYRPO3511PFM03	279	FCAGCQJGAGCCAATTCATGP	F-Treo-FAM::P-Fosfato::Q-BHQ-2::J-abrazadera de G
AYRPO3511PFa0	280	FCAGCJGQAGCCAATTCATGP	F-Treo-FAM::P-Fosfato::Q-BHQ-2::J-abrazadera de G
AYRPO3511PFM05	281	FCAGCCGQAGCCAATTCATGP	F-Treo-FAM::P-Fosfato::Q-BHQ-2

rpoB 526R		CAC/CGC	His/Arg
Nombre del oligo	SEQ ID NO:	Secuencia	Modificaciones
AYRPO3526RFM01	282	FCTTGCGGGTCAACCCCGAP	F-Treo-FAM::P-Fosfato::Q-BHQ-2
AYRPO3526RFM02	283	FTGCGGGQTCAACCCCGAP	F-Treo-FAM::P-Fosfato::Q-BHQ-2
AYRPO3526RFM03	284	FTGCGGGTCAACCCCGAP	F-Treo-FAM::P-Fosfato::Q-BHQ-2
AYRPO3526RFM04	285	FCTTGCGGGTCAACCCCGAP	F-Treo-FAM::P-Fosfato::Q-BHQ-2
AYRPO3526RFM05	286	FCTTGJGQGGTCAACCCCGAP	F-Treo-FAM::P-Fosfato::Q-BHQ-2::J-abrazadera de G
AYRPO3526RFM06	287	FTGJGGGQTCAACCCCGAP	F-Treo-FAM::P-Fosfato::Q-BHQ-2::J-abrazadera de G
AYRPO3526RFM07	288	FTGJGGGTCQAACCCCGAP	F-Treo-FAM::P-Fosfato::Q-BHQ-2::J-abrazadera de G
AYRPO3526RFM08	289	FCTTGJGGGQTCAACCCCGAP	F-Treo-FAM::P-Fosfato::Q-BHQ-2::J-abrazadera de G
AYRPO3526RFM11	437	ECTTGJQGGTCAACCCCGAP	E-Treo-HEX::P-Fosfato::Q-BHQ-2::J-abrazadera de G

ES 2 784 654 T3

katG 315I		AGC/ATC	
Nombre del oligo	SEQ ID NO:	Secuencia	Modificaciones
AYKAT315ICM01	290	FGATCACCATCGGCATCGAQ	F-Treo-Cum343::Q-BHQ-2
AYKAT315ICM02	291	FCACCATQCGGCATCGAGGTCP	F-Treo-Cum343::P-Fosfato::Q-BHQ-2
AYKAT315ICM03	292	FCATCGGQCATCGAGGTCGTAP	F-Treo-Cum343::P-Fosfato::Q-BHQ-2
AYKAT315ICM04	293	FCACCATQCGGCATCGAGGTCGTAP	F-Treo-Cum343::P-Fosfato::Q-BHQ-2
AYKAT315ICM05	294	FATCGGCQATCGAGGTCGTAP	F-Treo-Cum343::P-Fosfato::Q-BHQ-2
AYKAT315ICM06	295	FAUCGGCQAUCGAGGUCGUAP	F-Treo-Cum343::P-Fosfato::Q-BHQ-2:: U-5-propinil dU
AYKAT315ICM07	296	FAULGGLQAULGAGGULGUAP	F-Treo-Cum343::P-Fosfato::Q-BHQ-2:: U-5-Propinil dU:: L-5-propinil dC
AYKAT315ICM03a	297	FCATCGGQCATCGAGGTCGTAP	F-Treo-Cum343::P-Fosfato::Q-BHQ-2
AYKAT315ICM03b	298	FCATCGGCAQTCGAGGTCGTAP	F-Treo-Cum343::P-Fosfato::Q-BHQ-2
AYKAT315ICM03c	299	FCATCGGCATCQGAGGTCGTAP	F-Treo-Cum343::P-Fosfato::Q-BHQ-2
AYKAT315ICM03d	300	FCATCGGCQATCGAGGTCGTAP	F-Treo-Cum343::P-Fosfato::Q-BHQ-2
AYKAT315ICY03a1	301	FCATCGGQCATCGAGGTCGTAP	F-CY5.5::P-Fosfato::Q-BHQ-2
AYKAT315ICY03a2	302	FCATCGGCAQTCGAGGTCGTAP	F-CY5.5::P-Fosfato::Q-BHQ-2
AYKAT315ICY03a3	303	FCATCGGCATCQGAGGTCGTAP	F-CY5.5::P-Fosfato::Q-BHQ-2
AYKAT315ICY03a4	304	FCATCGGCATCGAQQGTCGTAP	F-CY5.5::P-Fosfato::Q-BHQ-2

katG 315N		AGC/AAC	
Nombre del oligo	SEQ ID NO:	Secuencia	Modificaciones
AYKAT315NCM01	305	FCAACGQCATCGAGGTCGTAP	F-Treo-Cum343::P-Fosfato::Q-BHQ-2
AYKAT315NCM02	306	FCAACGGCAQTCGAGGTCGTAP	F-Treo-Cum343::P-Fosfato::Q-BHQ-2
AYKAT315NCM03	307	FCAACGGCATCQGAGGTCGTAP	F-Treo-Cum343::P-Fosfato::Q-BHQ-2
AYKAT315NCM04	308	FCAACGGQCATCGAGGTCGTAP	F-Treo-Cum343::P-Fosfato::Q-BHQ-2
AYKAT315NCM05	309	FCAACGGCQATCGAGGTCGTAP	F-Treo-Cum343::P-Fosfato::Q-BHQ-2
AYKAT315NCM04a	310	FCAACGGQCATCGAGGTCGTAP	F-Treo-Cum343::P-Fosfato::Q-BHQ-2
AYKAT315NCM05a	311	FCAACGGCQATCGAGGTCGTAP	F-Treo-Cum343::P-Fosfato::Q-BHQ-2
AYKAT315NCM07	312	FCAALGQCATLGAGGTLGTAP	F-Treo-Cum343::P-Fosfato::Q-BHQ- 2::L-5_Me_dC
AYKAT315NCM08	313	FAACGGCQATCGAGGTCGTAP	F-Treo-Cum343::P-Fosfato::Q-BHQ-2
AYKAT315NCM09	314	FCACCAAQCGGCATCGAGGTCP	F-Treo-Cum343::P-Fosfato::Q-BHQ-2
AYKAT315NCM10	315	FCACCAAQCGGCATCGAGGTCGTAP	F-Treo-Cum343::P-Fosfato::Q-BHQ-2
AYKAT315NCM11	316	FLAALGQGLATLGAGGTLGTAP	F-Treo-Cum343::P-Fosfato::Q-BHQ-2
AYKAT315NCM12	317	FAALGGLQATLGAGGTLGTAP	F-Treo-Cum343::P-Fosfato::Q-BHQ- 2::L-5_Me_dC
AYKAT315NCM13	318	FLALLAAQLGGLATLGAGGTLTP	F-Treo-Cum343::P-Fosfato::Q-BHQ- 2::L-5_Me_dC

ES 2 784 654 T3

AYKAT315NCM14	319	FLALLAAQLGGLATLGAGGTLGTAP	F-Treo-Cum343::P-Fosfato::Q-BHQ-2::L-5_Me_dC
AYKAT315NCM15	320	FLAALGQGLATLGAGGTLGTAP	F-Treo-Cum343::P-Fosfato::Q-BHQ-2::L-5-propinil dC
AYKAT315NCM16	321	FAALGGLQATLGAGGTLGTAP	F-Treo-Cum343::P-Fosfato::Q-BHQ-2::L-5-propinil dC
AYKAT315NCM17	322	FLALLAAQLGGLATLGAGGTLTP	F-Treo-Cum343::P-Fosfato::Q-BHQ-2::L-5-propinil dC
AYKAT315NCM18	323	FLALLAAQLGGLATLGAGGTLGTAP	F-Treo-Cum343::P-Fosfato::Q-BHQ-2::L-5-propinil dC
AYKAT315NCM19	324	FCAACQGGCATCGAGGTCGTAP	F-Treo-Cum343::P-Fosfato::Q-BHQ-2
AYKAT315NCM20	325	FCCAACQGGCATCGAGGTCGTAP	F-Treo-Cum343::P-Fosfato::Q-BHQ-2
AYKAT315NCM21	326	FCCAACQGGCATCGAGGTCGTAP	F-Treo-Cum343::P-Fosfato::Q-BHQ-2
AYKAT315NCM22	327	FACCAACQGGCATCGAGGTCGTAP	F-Treo-Cum343::P-Fosfato::Q-BHQ-2
AYKAT315NCM23	328	FACCAAQCGGCATCGAGGTCGTAP	F-Treo-Cum343::P-Fosfato::Q-BHQ-2
RM315N2B	434	FCAAJQGCAUCGAGGUCGUAP	F-Treo-Cum343::P-Fosfato::Q-BHQ-2::J-abrazadera de G::U-5-Propinil dU

katG 315T		AGC/ACC	
Nombre del oligo	SEQ ID NO:	Secuencia	Modificaciones
AYKAT315TCM01	329	FCACCACQGGCATCGAGGTC	F-Treo-Cum343::P-Fosfato::Q-BHQ-2
AYKAT315TCM02	330	FCACCAJQCGGCATCGAGGTC	F-Treo-Cum343::P-Fosfato::Q-BHQ-2::J-abrazadera de G
AYKAT315TCM03	331	FCAJCGGQCATCGAGGTCGTAP	F-Treo-Cum343::P-Fosfato::Q-BHQ-2::J-abrazadera de G
AYKAT315TCM04	332	FCAJCGGQCATCGAGGTC	F-Treo-Cum343::P-Fosfato::Q-BHQ-2::J-abrazadera de G
AYKAT315TCM05	333	FCACCAJQCGGCATCGAP	F-Treo-Cum343::P-Fosfato::Q-BHQ-2::J-abrazadera de G
AYKAT315TCM05a	334	FCACCAJQCGGCATCGAP	F-Treo-Cum343::P-Fosfato::Q-BHQ-2::J-abrazadera de G
AYKAT315TCM05b	335	FCACCAJCGGQCATCGAP	F-Treo-Cum343::P-Fosfato::Q-BHQ-2::J-abrazadera de G
AYKAT315TCM05c	336	FCACCAJCGGQCATCGAP	F-Treo-Cum343::P-Fosfato::Q-BHQ-2::J-abrazadera de G
AYKAT315TCY05b1	337	FCACCAJCGGQCATCGAP	F-CY5.5::P-Fosfato::Q-BHQ-2:: J-abrazadera de G
AYKAT315TCY05b2	338	FCACCAJCGGQCATCGAP	F-CY5.5::P-Fosfato::Q-BHQ-2:: J-abrazadera de G
AYKAT315TCY05b3	339	FCACCAJCGGCATQCGAP	F-CY5.5::P-Fosfato::Q-BHQ-2:: J-abrazadera de G
AYKAT315TCY05b4	340	FCACCAJCGGCATCGAQ	F-CY5.5::Q-BHQ-2::J-abrazadera de G

katG 315T2		AGC/ACA	
Nombre del oligo	SEQ ID NO:	Secuencia	Modificaciones
AYKAT315T2CM01	341	FCACCAJAGGCATCGAP	F-Treo-Cum343::P-Fosfato::Q-BHQ-2::J-abrazadera de G
AYKAT315T2CM02	342	FCACCAJAGGQCATCGAP	F-Treo-Cum343::P-Fosfato::Q-BHQ-2::J-abrazadera de G

ES 2 784 654 T3

AYKAT315T2CM03	343	FCACCAJAGGCQATCGAP	F-Treo-Cum343::P-Fosfato::Q-BHQ-2::J-abrazadera de G
RM315T2	435	FACCACAQGGCATCGAGGTCGTAP	F-Treo-Cum343::P-Fosfato::Q-BHQ-2

Diseños de sonda para inhA			
inhA -15T		C → T	
Nombre del oligo	SEQ ID NO:	Secuencia	Modificaciones
AYINHA15TCM01	344	FGCGAGAQTGATAGGTTGTCCGGP	F-Treo-Cum343::P-Fosfato::Q-BHQ-2
AYINHA15TCM02	345	FGAGATGQATAGGTTGTCCGGGGTGAP	F-Treo-Cum343::P-Fosfato::Q-BHQ-2
AYINHA15TCM03	346	FGLGAGAQUGAUAGGUUGULGGP	F-Treo-Cum343::P-Fosfato::Q-BHQ-2::L-5-Propinil dC::U-5-Propinil dU
AYINHA15TCM04	347	FAGATGAQTAGGTTGTCCGGGGTGAP	F-Treo-Cum343::P-Fosfato::Q-BHQ-2
AYINHA15TCM05	348	FAGAUGAQUAGGUUGULGGGGUGAP	F-Treo-Cum343::P-Fosfato::Q-BHQ-2::L-5-Propinil dC::U-5-Propinil dU
AYINHA15TCM06	349	FGATGATQAGGTTGTCCGGGGTGAP	F-Treo-Cum343::P-Fosfato::Q-BHQ-2
AYINHA15TCM04a	350	FAGATGATAQGGTTGTCCGGGGTGAP	F-Treo-Cum343::P-Fosfato::Q-BHQ-2
AYINHA15TCM04b	351	FAGATGATAGGQTTGTCCGGGGTGAP	F-Treo-Cum343::P-Fosfato::Q-BHQ-2
AYINHA15TCM04c	352	FAGATQGATAGGTTGTCCGGGGTGAP	F-Treo-Cum343::P-Fosfato::Q-BHQ-2
AYINHA15TCM04d	353	FAGATQGATAGGTTGTCCGGGGTGAP	F-Treo-Cum343::P-Fosfato::Q-BHQ-2
AYINHA15TCM07	354	FAGAUGAQUAGGUUGUCGGGGUGAP	F-Treo-Cum343::P-Fosfato::Q-BHQ-2::U-5-Propinil dU
AYINHA15TCM08	355	FGAUGAQUAGGUUGUCGGGGUGAP	F-Treo-Cum343::P-Fosfato::Q-BHQ-2::U-5-Propinil dU
AYINHA15TCM09	356	FAUGAQUAGGUUGUCGGGGUGAP	F-Treo-Cum343::P-Fosfato::Q-BHQ-2::U-5-Propinil dU
AYINHA15TCM09a	357	FAUGAUQAGGUUGUCGGGGUGAP	F-Treo-Cum343::P-Fosfato::Q-BHQ-2::U-5-Propinil dU
AYINHA15TCM09b	358	FATGAUQAGGUUGUCGGGGUGAP	F-Treo-Cum343::P-Fosfato::Q-BHQ-2::U-5-Propinil dU
AYINHA15TCM06a	359	FGAUGAUQAGGUUGUCGGGGUGAP	F-Treo-Cum343::P-Fosfato::Q-BHQ-2::U-5-Propinil dU
AYINHA15TCM06b	360	FGATGAQUAGGUUGUCGGGGUGAP	F-Treo-Cum343::P-Fosfato::Q-BHQ-2::U-5-Propinil dU
JFINHA15TCM06A_1	361	FGAUGAUQAGGUUGUCGJGGUGAP	F-Treo-Cum343::P-Fosfato::Q-BHQ-2::U-5-Propinil dU::J-7_Dz_dG
JFINHA15TCM06A_2	362	FGAUGAUQAGGUUGUCGGJGUGAP	F-Treo-Cum343::P-Fosfato::Q-BHQ-2::U-5-Propinil dU::J-7_Dz_dG
JFINHA15TCM06B_1	363	FGATGAQUAGGUUGUCGJGGUGAP	F-Treo-Cum343::P-Fosfato::Q-BHQ-2::U-5-Propinil dU::J-7_Dz_dG
JFINHA15TCM06B_2	364	FGATGAQUAGGUUGUCGGJGUGAP	F-Treo-Cum343::P-Fosfato::Q-BHQ-2::U-5-Propinil dU::J-7_Dz_dG
JFYINHA15TCM09A_1	365	FAUGAUQAGGUUGUCGJGGUGAP	F-Treo-Cum343::P-Fosfato::Q-BHQ-2::U-5-Propinil dU::J-7_Dz_dG
JFINHA15TCM09A_1	366	FAUGAUQAGGUUGUCGGJGUGAP	F-Treo-Cum343::P-Fosfato::Q-BHQ-2::U-5-Propinil dU::J-7_Dz_dG
JFINHA15TCM09B_1	367	FATGAUQAGGUUGUCGJGGUGAP	F-Treo-Cum343::P-Fosfato::Q-BHQ-2::U-5-Propinil dU::J-7_Dz_dG

ES 2 784 654 T3

JFINHA15TCM09B_2	368	FATGAUQAGGUUGUCGGJGUGAP	F-Treo-Cum343::P-Fosfato::Q-BHQ-2::U-5-Propinil dU::J-7_Dz_dG
AYINHARI5TCM01	369	FCTATCAQTCTCGCCGCGGCP	F-Treo-Cum343::P-Fosfato::Q-BHQ-2
AYINHARI5TCM02	370	FCTATCAQTCTCGCCGCGGCCP	F-Treo-Cum343::P-Fosfato::Q-BHQ-2
AYINHARI5TCM03	371	FCTATCAQTCTCGCCGCGGCCP	F-Treo-Cum343::P-Fosfato::Q-BHQ-2
AYINHARI5TCM04	372	FTATCATQCTCGCCGCGGCCP	F-Treo-Cum343::P-Fosfato::Q-BHQ-2

inhA -8A		T -> A	
Nombre del oligo	SEQ ID NO:	Secuencia	Modificaciones
AYINHA8ACM01	373	FTAGGATQGTCTCGGGGTGACTGCCAP	F-Treo-Cum343::P-Fosfato::Q-BHQ-2
AYINHA8ACM02	374	FTAGGATQGTCTCGGGGTGACTGCP	F-Treo-Cum343::P-Fosfato::Q-BHQ-2
AYINHA8ACM03	375	FGATAGGQATGTCTCGGGGTGACTGCP	F-Treo-Cum343::P-Fosfato::Q-BHQ-2
AYINHA8ACM04	376	FUAGGAUQGULGGGGUGALUP	F-Treo-Cum343::P-Fosfato::Q-BHQ-2::U-5-Propinil dU
AYINHA8ACM05	377	FTAGGAQTGTCTCGGGGTGACTGCCAP	F-Treo-Cum343::P-Fosfato::Q-BHQ-2
AYINHA8ACM06	378	FTAGGATGTCTCGGGGTGACTGCCAP	F-Treo-Cum343::P-Fosfato::Q-BHQ-2
AYINHA8ACM07	379	FTAGGATGTCTCGGGGTGACTGCCAP	F-Treo-Cum343::P-Fosfato::Q-BHQ-2
AYINHA8ACM08	380	FTAGGQATGTCTCGGGGTGACTGCCAP	F-Treo-Cum343::P-Fosfato::Q-BHQ-2
AYINHA8ACM08a	381	FUAGGQAUGUCGGGGUGACUGCCAP	F-Treo-Cum343::P-Fosfato::Q-BHQ-2::U-5-Propinil dU
AYINHA8ACM08b	382	FUAGGQAUGULGGGGUGALUGLLAP	F-Treo-Cum343::P-Fosfato::Q-BHQ-2::U-5-Propinil dU
AYINHAR8ACM01	383	FCGACATQCCTATCGTCTCGCCGCP	F-Treo-Cum343::P-Fosfato::Q-BHQ-2
AYINHAR8ACM02	384	FGACATCQCTATCGTCTCGCCGCP	F-Treo-Cum343::P-Fosfato::Q-BHQ-2
AYINHAR8ACM03	385	FACATCCQTATCGTCTCGCCGCP	F-Treo-Cum343::P-Fosfato::Q-BHQ-2
AYINHAR8ACM04	386	FCATCCTQATCGTCTCGCCGCP	F-Treo-Cum343::P-Fosfato::Q-BHQ-2
AYINHAR8ACM05	387	FCGACATQCCTATCGTCTCGCCP	F-Treo-Cum343::P-Fosfato::Q-BHQ-2
AYINHAR8ACM02a	388	FGACATCQCTATCGTCTCGCCGCP	F-Treo-Cum343::P-Fosfato::Q-BHQ-2
AYINHAR8ACM02b	389	FGACATCCQTATCGTCTCGCCGCP	F-Treo-Cum343::P-Fosfato::Q-BHQ-2
AYINHAR8ACM02c	390	FGACATCCTAQTCTCGCCGCP	F-Treo-Cum343::P-Fosfato::Q-BHQ-2
AYINHAR8ACM02d	391	FGACATQCCTATCGTCTCGCCGCP	F-Treo-Cum343::P-Fosfato::Q-BHQ-2
AYINHAR8ACM02e	392	FGACATCQUAUCGUCUCGCCGCP	F-Treo-Cum343::P-Fosfato::Q-BHQ-2::U-5-Propinil dU
AYINHAR8ACM02f	393	FGACATCCQUAUCGUCUCGCCGCP	F-Treo-Cum343::P-Fosfato::Q-BHQ-2::U-5-Propinil dU
AYINHAR8ACM02g	394	FGACATCCUAUCGUCUCGCCGCP	F-Treo-Cum343::P-Fosfato::Q-BHQ-2::U-5-Propinil dU
AYINHAR8ACM02h	395	FGACATQCCUAUCGUCUCGCCGCP	F-Treo-Cum343::P-Fosfato::Q-BHQ-2::U-5-Propinil dU
JFINHA8ACM08A_1	396	FUAGGQAUGUCGJGGUGACUGCCAP	F-Treo-Cum343::P-Fosfato::Q-BHQ-2::U-5-Propinil dU::J-7_Dz_dG
JFINHA8ACM08A_2	397	FUAGGQAUGUCGGJGUGACUGCCAP	F-Treo-Cum343::P-Fosfato::Q-BHQ-2::U-5-Propinil dU::J-7_Dz_dG

JFINHA8ACM08B_1	398	FUAGGQAUGULGJGGUGALUGLLAP	F-Treo-Cum343::P-Fosfato::Q-BHQ-2::U-5-Propinil dU::J-7_Dz_dG::L-5_Me_dC
JFINHA8ACM08B_2	399	FUAGGQAUGULGGJGUGALUGLLAP	F-Treo-Cum343::P-Fosfato::Q-BHQ-2::U-5-Propinil dU::J-7_Dz_dG::L-5_Me_dC

inhA -8C		T -> C	
Nombre del oligo	SEQ ID NO:	Secuencia	Modificaciones
AYINHA8ACM01	400	FTAGGCTQGTCTGGGGTGACTGCP	F-Treo-Cum343::P-Fosfato::Q-BHQ-2
AYINHA8ACM02	401	FTAGGJTQGTCTGGGGTGACTGCP	F-Treo-Cum343::P-Fosfato::Q-BHQ-2::J-abrazadera de G
AYINHA8ACM03	402	FGATAGGQJTGTCGGGGTGACTGCP	F-Treo-Cum343::P-Fosfato::Q-BHQ-2::J-abrazadera de G
AYINHA8ACM04	403	FATAGGJQTGTCTGGGGTGACTGCP	F-Treo-Cum343::P-Fosfato::Q-BHQ-2::J-abrazadera de G
AYINHA8ACM05	404	FAGGJTGQTCGGGGTGACTGCP	F-Treo-Cum343::P-Fosfato::Q-BHQ-2::J-abrazadera de G
AYINHAR8CCM01	405	FCGACAGQCCTATCGTCTCGCCGCP	F-Treo-Cum343::P-Fosfato::Q-BHQ-2
AYINHAR8CCM02	406	FGACAGCQCTATCGTCTCGCCGCP	F-Treo-Cum343::P-Fosfato::Q-BHQ-2
AYINHAR8CCM03	407	FACAGCCQTATCGTCTCGCCGCP	F-Treo-Cum343::P-Fosfato::Q-BHQ-2
AYINHAR8CCM04	408	FCAGCCTQATCGTCTCGCCGCP	F-Treo-Cum343::P-Fosfato::Q-BHQ-2
AYINHAR8CCM05	409	FCGACAGQCCTATCGTCTCGCCP	F-Treo-Cum343::P-Fosfato::Q-BHQ-2
RMINHA8C4BB	436	FACAGCQUAUCGUCUCGCP	F-Treo-Cum343::P-Fosfato::Q-BHQ-2::U-5-propinil dU

En un modo de realización, lo anterior describe una pluralidad de conjuntos de cebadores y sondas para *rpoB*, *inhA* y *katG* para proporcionar la detección de MTB-RIF y/o MTB-INH en una muestra biológica sospechosa de contener MTB-RIF y/o MTB-INH. Los conjuntos de cebadores y sondas pueden comprender o consistir en los cebadores y las sondas específicos para las secuencias de ácido nucleico de *rpoB*, *inhA* y *katG*, que comprenden o consisten en las secuencias de ácido nucleico de las SEQ ID NO: 1-409 y 434-438. En otro modo de realización, los cebadores y las sondas para las dianas de *rpoB*, *inhA* y *katG* comprenden o consisten en una variante funcionalmente activa de cualquiera de los cebadores de las SEQ ID NO: 1-409 y 434-438.

Una variante funcionalmente activa de cualquiera de las sondas de las SEQ ID NO: 1-409 y 434-438 se puede identificar usando las sondas en el procedimiento divulgado. Una variante funcionalmente activa de una sonda de cualquiera de las SEQ ID NO: 1-409 y 434-438 se refiere a un cebador que proporciona una especificidad y sensibilidad similares o mayores en el procedimiento o kit descrito en el presente documento en comparación con la secuencia respectiva de las SEQ ID NO: 1-409 y 434-438.

La variante puede variar, por ejemplo, de la secuencia de las SEQ ID NO: 1-409 y 434-438 en una o más adiciones, deleciones o sustituciones de nucleótidos, tal como una o más adiciones, deleciones o sustituciones de nucleótidos en el extremo 5' y/o en el extremo 3' de la secuencia respectiva de las SEQ ID NO: 1-409 y 434-438. Como se detalla anteriormente, un cebador (y/o sonda) se puede modificar químicamente, es decir, un cebador y/o sonda pueden comprender un nucleótido modificado o un compuesto no nucleotídico. Una sonda (o un cebador) es, entonces, un oligonucleótido modificado. Los "nucleótidos modificados" (o "análogos nucleotídicos") difieren de un "nucleótido" natural en alguna modificación, pero todavía consisten en una base o compuesto similar a base, un azúcar pentofuranosilo o un compuesto similar a azúcar pentofuranosilo, una parte fosfato o parte similar a fosfato o combinaciones de los mismos. Por ejemplo, un "marcador" se puede unir a la parte de base de un "nucleótido", con lo que se obtiene un "nucleótido modificado". Una base natural en un "nucleótido" también se puede reemplazar por, por ejemplo, una 7-desazapurina, con lo que también se obtiene un "nucleótido modificado". Los términos "nucleótido modificado" o "análogo nucleotídico" se usan de manera intercambiable en la presente solicitud. Un "nucleósido modificado" (o "análogo nucleosídico") difiere de un nucleósido natural en alguna modificación de la manera como se explica anteriormente para un "nucleótido modificado" (o un "análogo nucleotídico").

Los oligonucleótidos, incluyendo los oligonucleótidos modificados y los análogos de oligonucleótidos que amplifican una molécula de ácido nucleico que codifica las secuencias de ácido nucleico de *rpoB*, *inhA* y *katG*, por ejemplo, los ácidos nucleicos que codifican partes alternativas de *rpoB*, *inhA* y *katG* se pueden diseñar usando, por ejemplo, un programa de ordenador como OLIGO (Molecular Biology Insights Inc., Cascade, Colo.). Los rasgos característicos importantes cuando se diseñan oligonucleótidos que se van a usar como cebadores de amplificación incluyen, pero no se limitan a, un producto de amplificación de tamaño apropiado para facilitar la detección (por ejemplo, por electroforesis), temperaturas de fusión similares para los miembros de un par de cebadores, y la longitud de cada cebador (es decir, los cebadores necesitan ser lo suficientemente largos para hibridarse con especificidad de secuencia y para iniciar la síntesis, pero no tan largos como para que se reduzca la fidelidad durante la síntesis oligonucleotídica). Típicamente, los cebadores oligonucleotídicos tienen una longitud de 8 a 50, en particular de 10 a 40 o de 12 a 40 nucleótidos (por ejemplo, una longitud de 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48 o 50 nucleótidos).

Además de un conjunto de cebadores, los procedimientos divulgados pueden usar una o más sondas para detectar la presencia o ausencia de MTB-RIF y/o MTB-INH. El término "sonda" se refiere a ácidos nucleicos (ADN o ARN) producidos sintéticamente o biológicamente, que por diseño o selección contienen secuencias de nucleótidos específicas que les permiten hibridar en rigurosidades predeterminadas definidas específicamente (es decir, preferentemente) con "ácidos nucleicos diana", en el presente caso con un ácido nucleico (diana) de MTB-RIF y/o MTB-INH. Una "sonda" se puede denominar "sonda de detección", lo que significa que detecta el ácido nucleico diana.

En algunos modos de realización, las sondas para *rpoB*, *inhA* y *katG* descritas se pueden marcar con al menos un marcador fluorescente. En un modo de realización, las sondas para *rpoB*, *inhA* y *katG* se pueden marcar con un resto fluorescente donador, por ejemplo, un tinte fluorescente, y un resto fluorescente aceptador correspondiente, por ejemplo, un extintor.

En un modo de realización, las sondas comprenden o consisten en un resto fluorescente y las secuencias de ácido nucleico comprenden o consisten en las SEQ ID NO: 1-409 y 434-438.

El diseño de los oligonucleótidos que se van a usar como sondas de hibridación se puede realizar de manera similar al diseño de los cebadores. Los modos de realización pueden usar una única sonda o un par de sondas para la detección del producto de amplificación. Dependiendo del modo de realización, el uso de la(s) sonda(s) puede comprender al menos un marcador y/o al menos un resto de extintor. Como sucede con los cebadores, las sondas normalmente tienen temperaturas de fusión similares, y la longitud de cada sonda debe ser suficiente para que se produzca la hibridación específica de secuencia, pero no tan larga como para que se reduzca la fidelidad durante la síntesis. Las sondas oligonucleotídicas en general tienen 40 nucleótidos o menos y en particular tienen una longitud entre 12 a 40, 15 a 40 y 15 a 30 (por ejemplo, 16, 18, 20, 21, 22, 23, 24 o 25) nucleótidos.

Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)

Las patentes de EE. UU. n.ºs 4.683.202, 4.683.195, 4.800.159 y 4.965.188 divulgan técnicas de PCR convencionales. La PCR típicamente emplea dos cebadores oligonucleotídicos que se unen a un molde de ácido nucleico seleccionado (por ejemplo, ADN o ARN). Los cebadores útiles en algunos modos de realización incluyen oligonucleótidos que pueden actuar como puntos de iniciación de la síntesis de ácido nucleico dentro de las secuencias de ácido nucleico diana de *rpoB*, *inhA* y *katG* descritas. Un cebador se puede purificar a partir de un hidrolizado de restricción por procedimientos convencionales, o se puede producir de forma sintética. El cebador es preferentemente monocatenario para una máxima eficacia en la amplificación, pero el cebador puede ser bicatenario. Los cebadores bicatenarios se desnaturalizan en primer lugar, es decir, se tratan para separar las cadenas. Un procedimiento de desnaturalización de ácidos nucleicos bicatenarios es por calentamiento.

Si el ácido nucleico molde es bicatenario, es necesario separar las dos cadenas antes de que se pueda usar como molde en la PCR. La separación de las cadenas se puede lograr por cualquier procedimiento de desnaturalización adecuado incluyendo medios físicos, químicos o enzimáticos. Un procedimiento de separación de las cadenas de ácido nucleico implica calentar el ácido nucleico hasta que esté predominantemente desnaturalizado (por ejemplo, más de un 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o 95 % desnaturalizado). Las condiciones de calentamiento necesarias para desnaturalizar el ácido nucleico molde dependerán, por ejemplo, de la concentración de sal tampón y de la longitud y composición de nucleótidos de los ácidos nucleicos que se desnaturalizan, pero típicamente varían de aproximadamente 90 °C a aproximadamente 105 °C durante un tiempo que depende de los rasgos característicos de la reacción, tal como la temperatura y la longitud del ácido nucleico. La desnaturalización típicamente se realiza durante aproximadamente 30 s a 4 min (por ejemplo, de 1 min a 2 min 30 s, o 1,5 min).

Si el ácido nucleico molde bicatenario se desnaturaliza con calor, la mezcla de reacción se deja enfriar hasta una temperatura que promueve el apareamiento de cada cebador con su secuencia diana en las moléculas de ácido nucleico de *rpoB*, *inhA* y *katG* descritas. La temperatura para la hibridación es normalmente de aproximadamente 35 °C a aproximadamente 65 °C (por ejemplo, de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 60 °C; de aproximadamente 45 °C a aproximadamente 50 °C). Los tiempos de hibridación pueden ser de aproximadamente 10 s a aproximadamente 1 min (por ejemplo, de aproximadamente 20 s a aproximadamente 50 s; de aproximadamente

30 s a aproximadamente 40 s). A continuación, se ajusta la mezcla de reacción a una temperatura a la que se promueve u optimiza la actividad de la polimerasa, es decir, una temperatura suficiente para que se produzca la extensión a partir del cebador hibridado para generar productos complementarios al ácido nucleico molde. La temperatura debe ser suficiente para sintetizar un producto de extensión a partir de cada cebador que se hibrida a un molde de ácido nucleico, pero no debe ser tan alta como para desnaturar un producto de extensión a partir de su molde complementario (por ejemplo, la temperatura para extensión varía, en general, de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 80 °C (por ejemplo, de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 70 °C; aproximadamente 60 °C). Los tiempos de extensión pueden ser de aproximadamente 10 s a aproximadamente 5 min (por ejemplo, de aproximadamente 30 s a aproximadamente 4 min; de aproximadamente 1 min a aproximadamente 3 min; de aproximadamente 1 min 30 s a aproximadamente 2 min).

Los ensayos de PCR pueden emplear ácido nucleico de MTB-RIF y/o MTB-INH, tal como ARN o ADN (ADNc). El ácido nucleico molde no tiene que estar purificado; puede ser una fracción menor de una mezcla compleja, tal como ácido nucleico de MTB-RIF y/o MTB-INH contenido en células humanas. Las moléculas de ácido nucleico de MTB-RIF y/o MTB-INH se pueden extraer de una muestra biológica por técnicas rutinarias, tales como las descritas en *Diagnostic Molecular Microbiology: Principles and Applications* (Persing *et al.* (eds), 1993, American Society for Microbiology, Washington D.C.). Se pueden obtener ácidos nucleicos a partir de una serie de fuentes, tales como plásmidos, o fuentes naturales, incluyendo bacterias, levaduras, virus, orgánulos u organismos superiores, tales como plantas o animales.

Los cebadores oligonucleotídicos se combinan con reactivos de PCR en condiciones de reacción que inducen la extensión del cebador. Por ejemplo, las reacciones de extensión de la cadena incluyen, en general, KCl 50 mM, Tris-HCl 10 mM (pH 8,3), MgCl₂ 15 mM, gelatina al 0,001 % (p/v), 0,5-1,0 µg de ADN molde desnaturado, 50 pmoles de cada cebador oligonucleotídico, 2,5 U de Taq polimerasa y DMSO al 10 %. Las reacciones contienen normalmente de 150 a 320 µM de cada uno de dATP, dCTP, dTTP, dGTP o uno o más análogos de los mismos.

Las cadenas recién sintetizadas forman una molécula bicatenaria que se puede usar en las etapas sucesivas de la reacción. Las etapas de separación, apareamiento y alargamiento de la hebra se pueden repetir con tanta frecuencia como sea necesario para producir la cantidad deseada de productos de amplificación correspondientes a las moléculas de ácido nucleico diana de MTB-RIF y/o MTB-INH. Los factores limitantes en la reacción son las cantidades de cebadores, enzima termoestable y nucleósidos trifosfato presentes en la reacción. Las etapas de ciclo (es decir, desnaturación, hibridación y extensión) se repiten preferentemente al menos una vez. Para su uso en la detección, el número de etapas de ciclo dependerá, por ejemplo, de la naturaleza de la muestra. Si la muestra es una mezcla compleja de ácidos nucleicos, se requerirán más etapas de ciclo para amplificar la secuencia diana lo suficiente para la detección. En general, las etapas de ciclo se repiten al menos aproximadamente 20 veces, pero se pueden repetir hasta 40, 60 o incluso 100 veces.

Transferencia de energía por resonancia de fluorescencia (FRET)

La tecnología de FRET (véanse, por ejemplo, las patentes de EE. UU. n.ºs 4.996.143, 5.565.322, 5.849.489 y 6.162.603) se basa en el concepto de que cuando un resto fluorescente donador y un resto fluorescente aceptador correspondiente se sitúan a una determinada distancia entre sí, tiene lugar una transferencia de energía entre los dos restos fluorescentes que se puede visualizar o de otro modo detectar y/o cuantificar. El donador típicamente transfiere la energía al aceptador cuando se excita el donador por radiación luminosa con una longitud de onda adecuada. El aceptador típicamente reemite la energía transferida en forma de radiación luminosa con una longitud de onda diferente.

En un ejemplo, una sonda oligonucleotídica puede contener un resto fluorescente donador y un extintor correspondiente, que puede ser fluorescente o no, y que disipa la energía transferida en una forma diferente a la luz. Cuando la sonda está intacta, la transferencia de energía se produce típicamente entre los dos restos fluorescentes, de modo que la emisión fluorescente desde el resto fluorescente donador se extingue. Durante una etapa de extensión de una reacción en cadena de la polimerasa, se escinde una sonda unida a un producto de amplificación mediante la actividad nucleasa en dirección 5' a 3' de, por ejemplo, una polimerasa Taq de manera que la emisión fluorescente del resto fluorescente donador ya no se extingue. Las sondas ejemplares para este propósito se describen, por ejemplo, en las patentes de EE. UU. n.º 5.210.015, 5.994.056 y 6.171.785. Los pares donador-aceptador usados comúnmente incluyen el par FAM-TAMRA. Los extintores usados comúnmente son DABCYL y TAMRA. Los extintores oscuros usados comúnmente incluyen BlackHole Quenchers™ (BHQ), (Biosearch Technologies, Inc., Novato, Cal.), Iowa Black™, (Integrated DNA Tech., Inc., Coralville, Iowa), BlackBerry™ Quencher 650 (BBQ-650), (Berry & Assoc., Dexter, Mich.).

En otro ejemplo, dos sondas oligonucleotídicas, que contienen, cada una, un resto fluorescente, pueden hibridar con un producto de amplificación en posiciones particulares determinadas por la complementariedad de las sondas oligonucleotídicas con la secuencia de ácido nucleico diana de MTB-RIF y/o MTB-INH. Tras la hibridación de las sondas oligonucleotídicas con el ácido nucleico del producto de amplificación en las posiciones apropiadas, se genera una señal de FRET. Las temperaturas de hibridación pueden variar de aproximadamente 35 °C a aproximadamente 65 °C durante de aproximadamente 10 s a aproximadamente 1 min.

Se puede llevar a cabo el análisis fluorescente usando, por ejemplo, un sistema de microscopio epifluorescente de recuento de fotones (que contiene el espejo dicróico apropiado y filtros para controlar la emisión fluorescente en el intervalo particular), un sistema fotomultiplicador de recuento de fotones o un fluorímetro. La excitación para iniciar la transferencia de energía se puede llevar a cabo con un láser de iones de argón, una lámpara de arco de mercurio (Hg) de alta intensidad, una fuente de luz de fibra óptica u otra fuente de luz de alta intensidad filtrada apropiadamente para la excitación en el intervalo deseado.

Como se usa en el presente documento con respecto a los restos fluorescentes donador y aceptador correspondientes, "correspondiente" se refiere a un resto fluorescente aceptador que tiene un espectro de emisión que se superpone al espectro de excitación del resto fluorescente donador. El máximo de longitud de onda del espectro de emisión del resto fluorescente aceptador debe ser al menos 100 nm mayor que el máximo de longitud de onda del espectro de excitación del resto fluorescente donador. En consecuencia, se puede producir una transferencia de energía no radiativa eficaz entre los mismos.

Los restos fluorescentes donador y aceptador correspondientes se eligen, en general, para (a) la transferencia de energía de Förster de alta eficacia; (b) una gran variación de Stokes final (>100 nm); (c) una variación de la emisión lo más lejos posible en la parte roja del espectro visible (>600 nm); y (d) una variación de la emisión a una mayor longitud de onda que la emisión fluorescente del agua de Raman producida por excitación en la longitud de onda de excitación del donador. Por ejemplo, se puede elegir un resto fluorescente donador que tenga su máximo de excitación cerca de una línea láser (por ejemplo, helio-cadmio 442 nm o argón 488 nm), un alto coeficiente de extinción, un alto rendimiento cuántico y una buena superposición de su emisión fluorescente con el espectro de excitación del resto fluorescente aceptador correspondiente. Se puede elegir un resto fluorescente aceptador correspondiente que tenga un alto coeficiente de extinción, un alto rendimiento cuántico, una buena superposición de su excitación con la emisión del resto fluorescente donador y emisión en la parte roja del espectro visible (>600 nm).

Los restos fluorescentes donadores representativos que se pueden usar con diversos restos fluorescentes aceptadores en la tecnología de FRET incluyen fluoresceína, amarillo Lucifer, B-ficoeritrina, 9-acridinisotiocianato, amarillo Lucifer VS, ácido 4-acetamido-4'-isotiocianatoestilbeno-2,2'-disulfónico, 7-dietilamino-3-(4'-isotiocianatofenil)-4-metilcumarina, 1-pirenbutirato de succinimidilo y derivados de ácido 4-acetamido-4'-isotiocianatoestilbeno-2,2'-disulfónico. Los restos fluorescentes aceptadores representativos, que dependen del resto fluorescente donador usado, incluyen LC Red 640, LC Red 705, Cy5, Cy5.5, cloruro de sulfonil lisamina rodamina B, tetrametilrodamina-isotiocianato, rodamina x-isotiocianato, eritrosina-isotiocianato, fluoresceína, pentaacetato de dietilentriamina u otros quelatos de iones de lantánido (por ejemplo, europio o terbio). Se pueden obtener restos fluorescentes donador y aceptador, por ejemplo, de Molecular Probes (Junction City, Oreg.) o Sigma Chemical Co. (St. Louis, Mo.).

Los restos fluorescentes donador y aceptador se pueden unir al oligonucleótido de sonda apropiado por medio de un brazo conector. La longitud de cada brazo conector es importante, ya que los brazos conectores afectarán a la distancia entre los restos fluorescentes donador y aceptador. La longitud de una sección conectora es la distancia en Angstroms (Å) desde la base de nucleótido hasta el resto fluorescente. En general, un brazo de conector es de aproximadamente 10 Å a aproximadamente 25 Å. El brazo de conector puede ser de la clase descrita en el documento WO 84/03285. El documento WO 84/03285 también divulga procedimientos para unir brazos de conector a una base nucleotídica particular, y también para unir restos fluorescentes a un brazo de conector.

Un resto fluorescente aceptador, como un LC Red 640, se puede combinar con un oligonucleótido que contiene un conector amino (por ejemplo, C6-aminofosforamiditas disponibles en ABI (Foster City, California) o Glen Research (Sterling, VA)) para producir, por ejemplo, oligonucleótido marcado con LC Red 640. Los conectores usados con frecuencia para acoplar un resto fluorescente donador, tal como fluoresceína, a un oligonucleótido incluyen conectores de tiourea (derivados de FITC, por ejemplo, fluoresceína-CPG de Glen Research o ChemGene (Ashland, Mass.)), conectores de amida (derivados de éster de NHS de fluoresceína, tal como CX-fluoresceína-CPG de BioGenex (San Ramon, Calif.)) o 3'-amino-CPG que requieren el acoplamiento de un éster de NHS de fluoresceína después de la síntesis de los oligonucleótidos.

55 **Detección de MTB-RIF y/o MTB-INH**

La presente divulgación proporciona procedimientos para detectar la presencia o ausencia de MTB-RIF y/o MTB-INH en una muestra biológica o no biológica. Los procedimientos proporcionados en el presente documento evitan problemas de contaminación de la muestra, falsos negativos y falsos positivos. Los procedimientos incluyen realizar al menos una etapa de ciclado que incluye amplificar una parte de moléculas de ácido nucleico diana de *rpoB*, *inhA* y *katG* de una muestra usando una pluralidad de pares de cebadores para *rpoB*, *inhA* y *katG*, y una etapa de detección de FRET. Se realizan múltiples etapas de ciclo, preferentemente en un termociclador. Los procedimientos descritos en el presente documento se pueden realizar usando cebadores y sondas para *rpoB*, *inhA* y *katG* para detectar la presencia de dianas de *rpoB*, *inhA* y *katG*, y la detección de los SNP descritos en las dianas de *rpoB*, *inhA* y *katG* indica la presencia de MTB-RIF y/o MTB-INH en la muestra.

Como se describe en el presente documento, los productos de amplificación se pueden detectar usando sondas de

hibridación marcadas que aprovechan la tecnología FRET. Un formato de FRET utiliza la tecnología TaqMan® para detectar la presencia o ausencia de un producto de amplificación y, por consiguiente, la presencia o ausencia del ácido nucleico diana. La tecnología TaqMan® utiliza una sonda monocatenaria de hibridación marcada con, por ejemplo, un tinte fluorescente y un extintor, que puede ser o no ser fluorescente. Cuando se excita un primer resto fluorescente con luz de una longitud de onda adecuada, la energía absorbida se transfiere a un segundo resto fluorescente de acuerdo con los principios de FRET. El segundo resto fluorescente es, en general, una molécula de extintor. Durante la etapa de apareamiento de la reacción de PCR, la sonda de hibridación marcada se une al ADN diana (es decir, el producto de amplificación) y se degrada mediante la actividad nucleasa en dirección 5' a 3' de, por ejemplo, la polimerasa Taq durante la fase de alargamiento posterior. Como resultado, el resto fluorescente y el resto extintor se separan espacialmente uno del otro. Como consecuencia, tras la excitación del primer resto fluorescente en ausencia del extintor, se puede detectar la emisión de fluorescencia del primer resto fluorescente. A modo de ejemplo, un sistema de detección de secuencia ABI PRISM® 7700 (Applied Biosystems) usa la tecnología TaqMan® y es adecuado para realizar los procedimientos descritos en el presente documento para detectar la presencia o ausencia del ácido nucleico diana en la muestra.

En general, la presencia de FRET indica la presencia de MTB-RIF y/o MTB-INH en la muestra, y la ausencia de FRET indica la ausencia de MTB-RIF y/o MTB-INH en la muestra. Sin embargo, la recogida inadecuada de muestras, los retrasos en el transporte, las condiciones de transporte inapropiadas o el uso de determinados hisopos de recogida (alginato de calcio o varilla de aluminio) son todas condiciones que pueden afectar al éxito y/o la exactitud del resultado de una prueba. Usando los procedimientos divulgados en el presente documento, la detección de FRET en, por ejemplo, 45 etapas de ciclado es indicativa de una infección por MTB-RIF y/o MTB-INH.

Las muestras biológicas representativas que se pueden usar incluyen, pero no se limitan a, hisopos dérmicos, hisopos nasales, hisopos para heridas, hemocultivos, piel e infecciones de partes blandas. Son conocidos procedimientos de recogida y almacenamiento de muestras biológicas por los expertos en la técnica. Las muestras biológicas se pueden procesar (por ejemplo, por procedimientos y/o kits de extracción de ácido nucleico conocidos en la técnica) para liberar el ácido nucleico de MTB-RIF y/o MTB-INH o, en algunos casos, la muestra biológica se puede poner en contacto directamente con los componentes de la reacción PCR y los oligonucleótidos apropiados.

Dentro de cada serie del termociclador, también se pueden realizar ciclos de muestras de control. Las muestras de control positivo pueden amplificar el molde de control de ácido nucleico diana (distinto de los productos de amplificación descritos de genes diana) usando, por ejemplo, cebadores de control y sondas de control. Las muestras de control positivo también pueden amplificar, por ejemplo, una construcción de plásmido que contiene las moléculas de ácido nucleico diana. Dicho control plasmídico se puede amplificar internamente (por ejemplo, dentro de la muestra) o en una muestra separada que se realiza paralelamente con las muestras del paciente usando los mismos cebadores y la misma sonda que los usados para la detección de la diana deseada. Dichos controles son indicadores del éxito o fracaso de la amplificación, hibridación y/o reacción de FRET. Cada serie del termociclador también puede incluir un control negativo que, por ejemplo, carece de ADN molde diana. El control negativo puede medir la contaminación. Esto garantiza que el sistema y los reactivos no den lugar a una señal positiva falsa. Por lo tanto, las reacciones de control pueden determinar fácilmente, por ejemplo, la capacidad de los cebadores de hibridarse con especificidad de secuencia y de iniciar el alargamiento, así como la capacidad de las sondas de hibridarse con especificidad de secuencia y para que se produzca la FRET.

En un modo de realización, los procedimientos incluyen etapas para evitar la contaminación. Por ejemplo, un procedimiento enzimático que utiliza uracil-ADN glucosilasa se describe en las patentes de EE. UU. n.ºs 5.035.996, 5.683.896 y 5.945.313 para reducir o eliminar la contaminación entre una serie del termociclador y la siguiente.

Se pueden usar procedimientos de PCR convencionales junto con la tecnología FRET. En un modo de realización, se usa un instrumento LightCycler®. Las siguientes solicitudes de patente describen la PCR ultrarrápida como se usa en la tecnología LightCycler®: documentos WO 97/46707, WO 97/46714 y WO 97/46712.

El LightCycler® se puede hacer funcionar usando una estación de trabajo para PC y puede utilizar un sistema operativo Windows NT. Las señales de las muestras se obtienen a medida que la máquina sitúa los capilares secuencialmente sobre la unidad óptica. El programa informático puede visualizar las señales de fluorescencia ultrarrápidas inmediatamente después de cada medición. El tiempo de adquisición fluorescente es de 10-100 milisegundos (ms). Después de cada etapa de ciclado, se puede actualizar continuamente una visualización cuantitativa de la fluorescencia frente al número de ciclo para todas las muestras. Los datos generados se pueden almacenar para un análisis posterior.

Se entiende que los modos de realización descritos en el presente documento no se limitan por la configuración de uno o más instrumentos disponibles comercialmente.

Artículos de fabricación/kits

Los modos de realización de la presente divulgación proporcionan además artículos de fabricación o kits para detectar MTB-RIF y/o MTB-INH. Un artículo de fabricación puede incluir cebadores y sondas usados para detectar *rpoB*, *inhA*

y *katG*, conjuntamente con materiales de embalaje adecuados. Los cebadores y sondas representativos para la detección de MTB-RIF y/o MTB-INH pueden hibridar con moléculas de ácido nucleico diana de *rpoB*, *inhA* y *katG*. Además, los kits también pueden incluir reactivos y materiales adecuadamente envasados necesarios para la inmovilización, hibridación y detección de ADN, tales como soportes sólidos, tampones, enzimas y patrones de ADN.

5 Los procedimientos de diseño de cebadores y sondas se divulgan en el presente documento, y se proporcionan ejemplos representativos de cebadores y sondas que amplifican e hibridan con moléculas de ácido nucleico diana de *rpoB*, *inhA* y *katG*.

10 Los artículos de fabricación también pueden incluir uno o más restos fluorescentes para marcar las sondas o, alternativamente, las sondas suministradas con el kit pueden estar marcadas. Por ejemplo, un artículo de fabricación puede incluir un resto fluorescente donador y/o aceptador para marcar las sondas para *rpoB*, *inhA* y *katG*. Anteriormente se proporcionan ejemplos de restos fluorescentes donadores de FRET adecuados y restos fluorescentes aceptadores correspondientes.

15 Los artículos de fabricación también pueden contener un prospecto o ficha técnica que contiene instrucciones para usar los cebadores y sondas para *rpoB*, *inhA* y *katG* para detectar MTB-RIF y/o MTB-INH en una muestra. Los artículos de fabricación pueden incluir adicionalmente reactivos para llevar a cabo los procedimientos divulgados en el presente documento (por ejemplo, tampones, enzimas polimerasa, cofactores o agentes para prevenir la contaminación). Dichos reactivos pueden ser específicos para uno de los instrumentos disponibles comercialmente descritos en el presente documento.

Los modos de realización de la presente divulgación se describirán adicionalmente en los siguientes ejemplos, que no limitan el alcance de la invención descrita en las reivindicaciones.

25 EJEMPLO

Detección de SNP específicos usando sondas ejemplares para *rpoB*, *inhA* y *katG*

30 Se examinaron sondas ejemplares para determinar su capacidad para detectar 17 SNP en el gen *rpoB* que confieren resistencia a la rifampicina en MTB, que incluyen *rpoB* 531L, *rpoB* 531W, *rpoB* 526L, *rpoB* 526Y, *rpoB* 526D, *rpoB* 526N, *rpoB* 513L, *rpoB* 513K, *rpoB* 513P, *rpoB* 522L, *rpoB* 522Q, *rpoB* 522W, *rpoB* 516V, *rpoB* 516Y, *rpoB* 533P, *rpoB* 511P y *rpoB* 526R, 3 SNP en el gen *inhA* que confieren resistencia a la isoniazida en MTB que incluyen *inhA*-15T, *inhA*-8A e *inhA*-8C y 4 SNP en el gen *katG* que también confieren resistencia a isoniazida en MTB que incluyen *katG* 315I, *katG* 315N, *katG* 315T y *katG* 315T2.

35 Se usaron diversos plásmidos que comprenden los ácidos nucleicos respectivos, cada uno de los cuales representa uno, dos o tres SNP. En el presente documento, en cada pocillo, la mezcla maestra (MMX) que comprende tampón, ADN polimerasa ZO5, nucleótidos trifosfato, pares de cebadores que pueden amplificar las regiones diana *rpoB*, *inhA* y *katG* y las sondas ejemplares mostradas en la Tabla II se enriqueció con un tipo de ADN plasmídico, cada uno de los cuales comprende uno, dos o tres SNP particulares como se muestra en la Tabla II. Se usó un plásmido que comprende una secuencia 16S como control positivo usando un par de cebadores y una sonda específicos de 16S. Posteriormente, se cargaron las placas de múltiples pocillos en el sistema cobas® 6800 (Roche Molecular Systems) y se sometieron a una reacción de amplificación y detección. Los resultados se indican en la Tabla II.

45 **TABLA II: Resultados para sondas ejemplares para *rpoB*, *inhA* y *katG***

Gen	SNP	Sonda	SEQ ID NO:	Plásmido	Plásmido mutante	Señal positiva
KatG	315I	AYKAT315ICM03a	297	AYKATG02	315I	Sí
	315N	RM315N2B	434	AYKATG03	315N	Sí
	315T	AYKAT315TCM05b	335	AYKATG04	315T	Sí
	315T2	RM315N2B	435	AYKATG05	315T2	Sí
InhA	15T	JFINHA15TCM09B_1	363	AYINHA02	15T	Sí
	8A	AYINHAR8ACM02	374	AYINHA03	8A	Sí
	8C	RMINHA8C4BB	436	AYINHA04	8C	Sí
RpoB	516V	RMRPO3516V11E6	238	JLHRIF103	516V	Sí
	531W	RMRPO3F531W06	55	JLHRIF109	531W	Sí

ES 2 784 654 T3

	516Y	RMRPO3S516YB2	240	JLHRIF110	516Y	Sí
	511P	AYRPO3511PFM04	280	JLHRIF108	511P	Sí
	526L	RMRPO3A08 (526L)	58	JLHRIF107	526L	Sí
	531L	RM5L17B3A	52	JLHRIF101	531L	Sí
	533P	RMRP03H533P10	121	JLHRIF106	533P	Sí
	526R	AYRPO3526RFM11	437	JLHRIF105	526R	Sí
	526N	RM_NEW526N11B3	438	JLHRIF111	526N	Sí
	526N	RMRPO3SP526N4B2	108	JLHRIF111	526N	Sí
	526Y	AYRPO3526YHX06	84	JLHRIF102	526Y	Sí
	522L	JJA522L33PJ12	180	JJRPOB09	531W 513K 522L	Sí
	513L	JJA513L75PJ12	142	JLHRIF113	513L	Sí
	526D	AYRPO3526DJA11	99	JLHRIF104	526D	Sí
	513K	JJA513K76PJ12	155	JJRPOB09	531W 513K 522L	Sí
	513P	JJS513P66PJ12	162	JJRPOB010	522W 513P	Sí
	522Q	JJA522Q20PJ12	196	JJRPOB08	531L 522Q 513L	Sí
	522W	JJA522W33PJ12	199	JJRPOB010	522W 513P	Sí
16S	n/p	RMMTB16		pkY5	n/p	Sí

Aunque la divulgación precedente se ha descrito con algún detalle con propósitos de claridad y entendimiento, será evidente para un experto en la técnica, a partir de una lectura de esta divulgación, que se pueden realizar diversos cambios en forma y detalle sin apartarse del verdadero alcance de la divulgación. Por ejemplo, se pueden usar todas las técnicas y aparatos descritos anteriormente en diversas combinaciones.

5

LISTADO DE SECUENCIAS

5	<110>	Roche Diagnostics GmbH F. Hoffmann-La Roche AG Roche Molecular Systems, Inc.	
	<120>	COMPOSICIONES Y PROCEDIMIENTOS PARA LA DETECCIÓN DE MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS FARMACORRESISTENTE	
10	<130>	P32319-WO-HS	
	<150>	US 14/575879	
	<151>	18/12/2014	
15	<160>	438	
	<170>	PatentIn versión 3.5	
20	<210>	1	
	<211>	14	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
25	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
	<223>	RMRPO3SP531L09	
30	<400>	1	
		gttggcgctg gggc	14
	<210>	2	
35	<211>	15	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
40	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
45	<223>	RMRPO3SP531L18	
	<400>	2	
		actggtggcg ctggg	15
50	<210>	3	
	<211>	14	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
55	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
60	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
	<223>	RMRPO3SP531L19	
	<400>	3	

		ctggttggcgc uggg	14
	<210>	4	
	<211>	15	
5	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
10	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
15	<223>	RMRPO3S531L18B	
	<400>	4	
		actggttggcgc cuggg	15
20	<210>	5	
	<211>	14	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
25	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
30	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
	<223>	RMRPO3S531L18C	
	<400>	5	
35		ctgttggcgc uggg	14
	<210>	6	
	<211>	16	
40	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
45	<220>		
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
50	<223>	RMRP03531L1B	
	<400>	6	
		ctggttggcgc tggggc	16
55	<210>	7	
	<211>	14	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
60	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	

	<220>		
	<223>	RMRPO3SP531L20	
5	<400>	7	
		acugttggcg cugg	14
	<210>	8	
	<211>	15	
10	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
15	<220>		
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
20	<223>	RMRPO3S531L20	
	<400>	8	
		ccgactgttg gcgcu	15
25	<210>	9	
	<211>	14	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
30	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	
35	<220>		
	<223>	RMRPO3SP531L22	
	<400>	9	
40		ctgttggcgc uggg	14
	<210>	10	
	<211>	16	
	<212>	ADN	
45	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
50	<220>		
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
	<223>	RMRPO3SP531L24	
55	<400>	10	
		cuguuggcgc tggggc	16
	<210>	11	
60	<211>	15	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		

ES 2 784 654 T3

	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
5	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
	<223>	RMRPO3SP531L25	
	<400>	11	
10		cuguuggcgc tgggg	15
	<210>	12	
	<211>	17	
15	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
20	<220>		
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
25	<223>	RMRPO3SP531L26	
	<400>	12	
		uguuggcgct ggggcc	17
	<210>	13	
30	<211>	14	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
35	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	
40	<220>		
	<223>	RMRPO3S531L20B	
	<400>	13	
		acuguuggcg cugg	14
45	<210>	14	
	<211>	14	
	<212>	ADN	
50	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
55	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
	<223>	RMRPO3S531L20C	
60	<400>	14	
		acuguuggcg cugg	14
	<210>	15	
	<211>	14	

ES 2 784 654 T3

	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
5	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	
10	<220>		
	<223>	RMRPO3S531L20D	
	<400>	15	
		acugutggcg cugg	14
15	<210>	16	
	<211>	14	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
20	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
25	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
	<223>	RMRPO3S531L25B	
30	<400>	16	
		cuguuggcgc uggg	14
	<210>	17	
	<211>	14	
35	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
40	<220>		
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
45	<223>	RMRPO3S531L25C	
	<400>	17	
		cuguuggcgc uggc	14
50	<210>	18	
	<211>	17	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
55	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	
60	<220>		
	<223>	RMRPO3S531L20F	
	<400>	18	

		acuguuggcg cugcagc	17
5	<210>	19	
	<211>	15	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
10	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	
15	<220>		
	<223>	RMRPO3531L20HS	
	<400>	19	
		acuguucggc gcugg	15
20	<210>	20	
	<211>	14	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
25	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
30	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
	<223>	RMRPO3531L25C2	
	<400>	20	
35		cuguuggcgc uggc	14
	<210>	21	
	<211>	14	
	<212>	ADN	
40	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
45	<220>		
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
50	<223>	RMRPO3531L20C2	
	<400>	21	
		acuguuggcg cugc	14
55	<210>	22	
	<211>	15	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
60	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	

ES 2 784 654 T3

	<220>		
	<223>	RMRPO3531L25C3	
5	<400>	22	
		acuguuggcg cuggc	15
	<210>	23	
	<211>	14	
10	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
15	<220>		
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
20	<223>	RMRPO3S531F1	
	<400>	23	
		acuguucgcg cugg	14
25	<210>	24	
	<211>	14	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
30	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	
35	<220>		
	<223>	RMRPO3531L25B2	
	<400>	24	
40		cuguuggcgc tggg	14
	<210>	25	
	<211>	14	
	<212>	ADN	
45	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
50	<220>		
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
	<223>	RMRPO3531L31	
55	<400>	25	
		uguuggcgct gggg	14
	<210>	26	
60	<211>	14	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		

ES 2 784 654 T3

	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
5	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
	<223>	RMRPO3531L25B3	
	<400>	26	
10		cuguuggcgc tggg	14
	<210>	27	
	<211>	14	
	<212>	ADN	
15	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
20	<220>		
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
	<223>	RMRPO3531L25B4	
25	<400>	27	
		cuguuggcgc tggc	14
	<210>	28	
30	<211>	17	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
35	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
	<223>	RMRPO3F531L	
40	<400>	28	
		ccaacagtcg gcgcttg	17
	<210>	29	
	<211>	23	
45	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
50	<220>		
	<223>	RMRPO3F531L 02	
	<400>	29	
55		ccaacagtcg gcgcttgg gtc	23
	<210>	30	
	<211>	17	
	<212>	ADN	
60	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	

ES 2 784 654 T3

<220>
 <223> RMRPO3F531L 04

5 <400> 30
ccaacagtcg gcgcttg 17

<210> 31
 <211> 17
 10 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

15 <220>
 <223> RMRPO3F531L05

20 <400> 31
ccaacagtcg gcgcttg 17

<210> 32
 <211> 17
 <212> ADN
 25 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

30 <220>
 <223> Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético

<220>
 <223> RMRPO3F531L06

35 <400> 32
ccaacagucg gcgctug 17

<210> 33
 <211> 17
 <212> ADN
 40 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

45 <220>
 <223> RMRPO3AP531L11

50 <400> 33
ccaacagtcg gcgcttg 17

<210> 34
 <211> 17
 <212> ADN
 55 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

60 <220>
 <223> RMRPO3AP531L12

<400> 34

	ccaacagtcg gcgcttg	17
	<210> 35	
	<211> 17	
5	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
10	<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
	<220>	
	<223> RMRPO3AP531L13	
	<400> 35	
15	ccaacagtcg gcgcttg	17
	<210> 36	
	<211> 17	
20	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
25	<220>	
	<223> RMRPO3AP531L14	
	<400> 36	
30	ccaacagtcg gcgcttg	17
	<210> 37	
	<211> 17	
	<212> ADN	
35	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
40	<220>	
	<223> Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	
	<220>	
	<223> RMRPO3A531L12B	
45	<400> 37	
	ccaacagucg gcgcttg	17
	<210> 38	
	<211> 14	
50	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
55	<220>	
	<223> RMRPO3AP531L17	
	<400> 38	
60	ccaacagtcg gcgc	14
	<210> 39	
	<211> 14	

ES 2 784 654 T3

	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
5	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
	<223>	RMRPO3A531L17B	
10	<400>	39	
		ccaacagtcg gcgc	14
	<210>	40	
	<211>	15	
15	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
20	<220>		
	<223>	RMRPO3A531L19	
	<400>	40	
25		ccaacagtcg gcgct	15
	<210>	41	
	<211>	15	
	<212>	ADN	
30	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
35	<220>		
	<223>	RMRPO3A531L20	
	<400>	41	
40		ccaacagtcg gcgct	15
	<210>	42	
	<211>	15	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
45	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
50	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
	<223>	RMRPO3A531L18D	
55	<400>	42	
		ccaacagucg gcgct	15
	<210>	43	
	<211>	17	
60	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	

ES 2 784 654 T3

	<220>		
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	
5	<220>		
	<223>	RMRPO3A531L12C	
	<400>	43	
		ccaacagucg gcgcttg	17
10	<210>	44	
	<211>	17	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
15	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
20	<220>		
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
	<223>	RMRPO3A531L12D	
25	<400>	44	
		ccaacagucg gcgcttg	17
	<210>	45	
	<211>	14	
30	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
35	<220>		
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	
40	<220>		
	<223>	RMRPO3531L17B2	
	<400>	45	
		ccaacagucg gcgc	14
45	<210>	46	
	<211>	14	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
50	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	
55	<220>		
	<223>	RMRPO3531L17B3	
	<400>	46	
		ccaacagucg gcgc	14
60	<210>	47	
	<211>	15	

ES 2 784 654 T3

	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
5	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	
10	<220>		
	<223>	RMRPO3A531L21	
	<400>	47	
		ccaacagucg gcgcu	15
15	<210>	48	
	<211>	14	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
20	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
25	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
	<223>	RMRPO3A531L22	
30	<400>	48	
		cccacagucg gcgc	14
	<210>	49	
	<211>	14	
35	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
40	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
45	<223>	RMRPO3531L17B4	
	<400>	49	
		ccaacagucg gcgc	14
50	<210>	50	
	<211>	14	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
55	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
60	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
	<223>	RMRPO3531L17B5	
	<400>	50	

		ccaacagucg gcgc	14
		<210> 51	
		<211> 14	
5		<212> ADN	
		<213> Secuencia artificial	
		<220>	
10		<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
		<220>	
		<223> Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	
		<220>	
15		<223> RMRPO3A531L20B	
		<400> 51	
		ccaacagucg gcgc	14
20		<210> 52	
		<211> 14	
		<212> ADN	
		<213> Secuencia artificial	
25		<220>	
		<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
		<220>	
30		<223> RM5L17B3a	
		<400> 52	
		ccaacagtcg gcgc	14
35		<210> 53	
		<211> 17	
		<212> ADN	
		<213> Secuencia artificial	
		<220>	
40		<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
		<220>	
		<223> RMRPO3F531W	
45		<400> 53	
		cccacagtcg gcgcttg	17
		<210> 54	
		<211> 18	
50		<212> ADN	
		<213> Secuencia artificial	
		<220>	
55		<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
		<220>	
		<223> RMRPO3F531W02	
		<400> 54	
60		cccacagtcg gcgcttgt	18
		<210> 55	
		<211> 14	

ES 2 784 654 T3

	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
5	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
	<223>	RMRPO3F531W06	
10	<400>	55	
		cccacagtcg gcgc	14
	<210>	56	
	<211>	16	
15	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
20	<220>		
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
25	<223>	RMRPO3A07	
	<400>	56	
		cuugaggguc aacccc	16
30	<210>	57	
	<211>	22	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
35	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
	<223>	RMRPO3A07B2	
40	<400>	57	
		ttgaggggtca accccgacgg gg	22
	<210>	58	
45	<211>	14	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
50	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	
55	<220>		
	<223>	RMRPO3A08	
	<400>	58	
		accucaagc gccg	14
60	<210>	59	
	<211>	13	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	

ES 2 784 654 T3

	<220>			
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético		
5	<220>			
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético		
	<220>			
	<223>	RMRPO3A08B		
10	<400>	59		
		accucaagc gcc		13
	<210>	60		
15	<211>	14		
	<212>	ADN		
	<213>	Secuencia artificial		
	<220>			
20	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético		
	<220>			
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético		
25	<220>			
	<223>	RMRPO3A08C		
	<400>	60		
		accucaagc gccg		14
30	<210>	61		
	<211>	16		
	<212>	ADN		
	<213>	Secuencia artificial		
35	<220>			
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético		
	<220>			
40	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético		
	<220>			
	<223>	RMRPO3A09		
45	<400>	61		
		cuugaggguc aacccc		16
	<210>	62		
	<211>	18		
50	<212>	ADN		
	<213>	Secuencia artificial		
	<220>			
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético		
55	<220>			
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético		
	<220>			
60	<223>	AYRPO3526LFM07		
	<400>	62		
		cuugaggguc aaccccga		18

ES 2 784 654 T3

5	<210> 63 <211> 19 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
	<220> <223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
10	<220> <223> Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	
15	<220> <223> AYRPO3526LFM08	
	<400> 63 gcuugaggggu caacccccga	19
20	<210> 64 <211> 19 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
25	<220> <223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
	<220> <223> Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	
30	<220> <223> AYRPO3526LFM09	
35	<400> 64 gcuugaggggu caacccccga	19
40	<210> 65 <211> 19 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
45	<220> <223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
	<220> <223> Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	
50	<220> <223> AYRPO3526LFM10	
	<400> 65 gcuugaggggu caacccccga	19
55	<210> 66 <211> 19 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
60	<220> <223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
	<220> <223> Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	
	<220>	

ES 2 784 654 T3

	<223>	AYRPO3526LFM11	
	<400>	66	
		gcuugagggc caaccccga	19
5	<210>	67	
	<211>	19	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
10	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
15	<220>		
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
	<223>	AYRPO3526LFM12	
20	<400>	67	
		gcuugaggggu caaccccga	19
	<210>	68	
	<211>	19	
25	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
30	<220>		
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	
35	<220>		
	<223>	AYRPO3526LJA01	
	<400>	68	
		gcuugaggggu caaccccga	19
40	<210>	69	
	<211>	19	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
45	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	
50	<220>		
	<223>	AYRPO3526LJA02	
	<400>	69	
		gcuugaggggu caaccccga	19
55	<210>	70	
	<211>	19	
	<212>	ADN	
60	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	

ES 2 784 654 T3

	<220>			
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético		
5	<220>			
	<223>	AYRPO3526LJA03		
	<400>	70		
		gcuugagggc caaccccga		19
10	<210>	71		
	<211>	19		
	<212>	ADN		
	<213>	Secuencia artificial		
15	<220>			
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético		
	<220>			
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético		
20	<220>			
	<223>	AYRPO3526LJA04		
	<400>	71		
25		gcuugagggg caaccccga		19
	<210>	72		
	<211>	19		
	<212>	ADN		
30	<213>	Secuencia artificial		
	<220>			
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético		
35	<220>			
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético		
	<220>			
	<223>	AYRPO3526LJA05		
40	<400>	72		
		gcuugagggc caaccccga		19
	<210>	73		
45	<211>	19		
	<212>	ADN		
	<213>	Secuencia artificial		
	<220>			
50	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético		
	<220>			
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético		
55	<220>			
	<223>	AYRPO3526LJA06		
	<400>	73		
		gcuugagggc caaccccga		19
60	<210>	74		
	<211>	17		
	<212>	ADN		
	<213>	Secuencia artificial		

ES 2 784 654 T3

	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
5	<220>		
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
	<223>	RMRPO3A06E	
10	<400>	74	
		uuguagguca accccga	17
	<210>	75	
15	<211>	18	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
20	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	
25	<220>		
	<223>	AYRPO3526YFM07	
	<400>	75	
		cuuguagguc aaccccga	18
30	<210>	76	
	<211>	18	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
35	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
40	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
	<223>	AYRPO3526YFM08	
45	<400>	76	
		cuuguagguc aaccccga	18
	<210>	77	
	<211>	18	
50	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
55	<220>		
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
60	<223>	AYRPO3526YFM09	
	<400>	77	
		cuuguagguc aaccccga	18

ES 2 784 654 T3

	<210>	78	
	<211>	18	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
5	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
10	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
	<223>	AYRPO3526YFM10	
15	<400>	78	
		cuuguagguc aacccccga	18
	<210>	79	
	<211>	18	
20	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
25	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
30	<223>	AYRPO3526YHX01	
	<400>	79	
		cuuguagguc aacccccga	18
35	<210>	80	
	<211>	18	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
40	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
45	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
	<223>	AYRPO3526YHX02	
	<400>	80	
50		cuuguagguc aacccccga	18
	<210>	81	
	<211>	17	
	<212>	ADN	
55	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
60	<220>		
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
	<223>	AYRPO3526YHX03	

ES 2 784 654 T3

	<400>	81		
		uuguagguca accccga		17
5	<210>	82		
	<211>	15		
	<212>	ADN		
	<213>	Secuencia artificial		
10	<220>			
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético		
	<220>			
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético		
15	<220>			
	<223>	AYRPO3526YHX04		
	<400>	82		
20		uuguagguca acccc		15
	<210>	83		
	<211>	15		
	<212>	ADN		
25	<213>	Secuencia artificial		
	<220>			
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético		
30	<220>			
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético		
	<220>			
	<223>	AYRPO3526YHX05		
35	<400>	83		
		uuguagguca acccc		15
	<210>	84		
40	<211>	18		
	<212>	ADN		
	<213>	Secuencia artificial		
	<220>			
45	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético		
	<220>			
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético		
50	<220>			
	<223>	AYRPO3526YHX06		
	<400>	84		
		cuuguaggcc aaccccgga		18
55	<210>	85		
	<211>	20		
	<212>	ADN		
	<213>	Secuencia artificial		
60	<220>			
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético		
	<220>			

ES 2 784 654 T3

	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
	<223>	AYRPO3526YHX07	
5	<400>	85	
		cuuguagguc aacccccgaca	20
	<210>	86	
10	<211>	20	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
15	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	
20	<220>		
	<223>	AYRPO3526YHX08	
	<400>	86	
		cgcuuguagg ucaacccccga	20
25	<210>	87	
	<211>	21	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
30	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
35	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
	<223>	AYRPO3526YHX09	
40	<400>	87	
		gcuuguaggu caacccccgac a	21
	<210>	88	
	<211>	22	
45	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
50	<220>		
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
55	<223>	AYRPO3526YHX10	
	<400>	88	
		cgcuuguagg ucaacccccga ca	22
60	<210>	89	
	<211>	16	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	

ES 2 784 654 T3

	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
5	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
	<223>	RMRPO3A03C	
10	<400>	89	
		cuugucgguc aacccc	16
	<210>	90	
	<211>	16	
15	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
20	<220>		
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
25	<223>	RMRPO3A03D	
	<400>	90	
		cuugucgguc aacccc	16
30	<210>	91	
	<211>	16	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
35	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
	<223>	AYRPO3526DFM03	
40	<400>	91	
		tgtcggtcaa ccccga	16
	<210>	92	
45	<211>	16	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
50	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
	<223>	AYRPO3526DFM04	
55	<400>	92	
		tgtcggtcaa ccccga	16
	<210>	93	
	<211>	18	
60	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	

ES 2 784 654 T3

	<220>		
	<223>	AYRPO3526DFM05	
5	<400>	93 gttgtcggtc aacccccga	18
	<210>	94	
	<211>	18	
10	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
15	<220>		
	<223>	AYRPO3526DFM06	
	<400>	94 gttgtcggtc aacccccga	18
20	<210>	95	
	<211>	15	
	<212>	ADN	
25	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
30	<220>		
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
	<223>	AYRPO3526DJA07	
35	<400>	95 uugucgguca acccc	15
	<210>	96	
40	<211>	16	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
45	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	
50	<220>		
	<223>	AYRPO3526DJA08	
	<400>	96 cuugucgguc acccc	16
55	<210>	97	
	<211>	17	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
60	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	

ES 2 784 654 T3

	<220>			
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético		
5	<220>			
	<223>	AYRPO3526DJA09		
	<400>	97		
		uugucgguca accccga		17
10	<210>	98		
	<211>	18		
	<212>	ADN		
	<213>	Secuencia artificial		
15	<220>			
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético		
	<220>			
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético		
20	<220>			
	<223>	AYRPO3526DJA10		
	<400>	98		
25		cuugucgguc aaccccga		18
	<210>	99		
	<211>	19		
	<212>	ADN		
30	<213>	Secuencia artificial		
	<220>			
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético		
35	<220>			
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético		
	<220>			
	<223>	AYRPO3526DJA11		
40	<400>	99		
		gcuugucggu caaccccga		19
45	<210>	100		
	<211>	14		
	<212>	ADN		
	<213>	Secuencia artificial		
	<220>			
50	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético		
	<220>			
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético		
55	<220>			
	<223>	RMRPO3SP526R2		
	<400>	100		
60		accaacaagc gccg		14
	<210>	101		
	<211>	14		
	<212>	ADN		
	<213>	Secuencia artificial		

ES 2 784 654 T3

	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
5	<220>		
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
	<223>	RMRPO3SP526R3	
10	<400>	101	
		accaacaagc gccg	14
	<210>	102	
15	<211>	17	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
20	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
	<223>	RMRPO3AP526R1	
25	<400>	102	
		ttgttggtca accccga	17
	<210>	103	
	<211>	14	
30	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
35	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
40	<223>	RMRPO3AP526N1	
	<400>	103	
		uuguugguca accc	14
45	<210>	104	
	<211>	15	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
50	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
55	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
	<223>	RMRPO3AP526N2	
	<400>	104	
60		uuguugguca acccg	15
	<210>	105	
	<211>	14	
	<212>	ADN	

ES 2 784 654 T3

	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
5	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
10	<223>	RMRPO3AP526N2B	
	<400>	105	
		uuguugguca accc	14
15	<210>	106	
	<211>	17	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
20	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
25	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
	<223>	RMRPO3SP526N4	
	<400>	106	
30		accaacaagc gccgacu	17
	<210>	107	
	<211>	17	
	<212>	ADN	
35	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
40	<220>		
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
45	<223>	RMRPO3SP526N4B	
	<400>	107	
		accaacaagc gccgacu	17
50	<210>	108	
	<211>	16	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
55	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	
60	<220>		
	<223>	RMRPO3SP526N4B2	
	<400>	108	
		accaacaagc gccgac	16

ES 2 784 654 T3

	<210>	109	
	<211>	15	
	<212>	ADN	
5	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
10	<220>		
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
	<223>	RMRPO3SP526N4B2b	
15	<400>	109	
		accaacaagc gccga	15
	<210>	110	
20	<211>	16	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
25	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	
30	<220>		
	<223>	RMRPO3SP526N4B3	
	<400>	110	
		caacaagcgc cgacug	16
35	<210>	111	
	<211>	14	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
40	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
45	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
	<223>	RMRPO3SP526N4C	
50	<400>	111	
		accaacaagc gccg	14
	<210>	112	
	<211>	17	
55	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
60	<220>		
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	
	<220>		

ES 2 784 654 T3

	<223>	RMRPO3SP526N5	
	<400>	112	
		accaacaagc gccgacu	17
5			
	<210>	113	
	<211>	17	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
10			
	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
15	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
	<223>	RMRPO3AP526N6	
20			
	<400>	113	
		uuguugguca accccga	17
	<210>	114	
	<211>	17	
25	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
30			
	<220>		
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
35	<223>	RMRPO3AP526N7	
	<400>	114	
		uuguugguca accccga	17
40			
	<210>	115	
	<211>	15	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
45			
	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	
50			
	<220>		
	<223>	RMRPO3AP526N8	
	<400>	115	
55		uuguugguca acccc	15
	<210>	116	
	<211>	15	
	<212>	ADN	
60	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	

ES 2 784 654 T3

	<220>		
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	
5	<220>		
	<223>	RMRPO3AP526N9	
	<400>	116	
		uuguugguca acccc	15
10	<210>	117	
	<211>	14	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
15	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
20	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
	<223>	RMRPO3AP526N1B	
	<400>	117	
25		uuguugguca accc	14
	<210>	118	
	<211>	15	
	<212>	ADN	
30	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
35	<220>		
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
40	<223>	RMRPO3A526N8B	
	<400>	118	
		uuguugguca acccc	15
45	<210>	119	
	<211>	14	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
50	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	
55	<220>		
	<223>	RMRPO3H533P10B	
	<400>	119	
		cgccggggcc cggc	14
60	<210>	120	
	<211>	16	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	

ES 2 784 654 T3

	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
5	<220>		
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
	<223>	RMRPO3H533P10D	
10	<400>	120	
		cgccggggcc cggcgg	16
	<210>	121	
15	<211>	16	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
20	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	
25	<220>		
	<223>	RMRPO3H533P10	
	<400>	121	
		cgccggggcc cggcgg	16
30	<210>	122	
	<211>	15	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
35	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
40	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
	<223>	JJS513L44PJ12	
45	<400>	122	
		cagcugagcc uauuc	15
	<210>	123	
	<211>	16	
50	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
55	<220>		
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
60	<223>	JJS513L68PJ12	
	<400>	123	
		ccuauucaug gaccag	16

ES 2 784 654 T3

	<210>	124	
	<211>	16	
	<212>	ADN	
5	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
10	<220>		
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
	<223>	JJS513L59PJ12	
15	<400>	124	
		ccagcugagc cuaauuc	16
	<210>	125	
20	<211>	18	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
25	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	
30	<220>		
	<223>	JJS513L101PJ12	
	<400>	125	
		agccuaauuca uggaccag	18
35	<210>	126	
	<211>	17	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
40	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
45	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
	<223>	JJS513L84PJ12	
50	<400>	126	
		gccuaucat ggaccag	17
	<210>	127	
	<211>	16	
55	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
60	<220>		
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	

	<220>		
	<223>	JJA513L60PJ12	
	<400>	127	
5		ugaauaggcu cagcug	16
	<210>	128	
	<211>	16	
	<212>	ADN	
10	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
15	<220>		
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
	<223>	JJA513L68PJ12	
20	<400>	128	
		cugguccaug aatagg	16
	<210>	129	
25	<211>	18	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
30	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	
35	<220>		
	<223>	JJA513L103PJ12	
	<400>	129	
		uucuggucca ugaauagg	18
40	<210>	130	
	<211>	16	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
45	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
50	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
	<223>	JJA513L61PJ12	
55	<400>	130	
		augaauaggc ucagcu	16
	<210>	131	
	<211>	17	
60	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	

ES 2 784 654 T3

	<220>		
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	
5	<220>		
	<223>	JJA513L76PJ12	
	<400>	131	
		ugaauaggcu cagcugg	17
10	<210>	132	
	<211>	16	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
15	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
20	<220>		
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
	<223>	JJA513L59PJ12	
25	<400>	132	
		gaauaggcuc agcugg	16
	<210>	133	
	<211>	18	
30	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
35	<220>		
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	
40	<220>		
	<223>	JJA513L95PJ12	
	<400>	133	
		caugaauagg cucagcug	18
45	<210>	134	
	<211>	18	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
50	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	
55	<220>		
	<223>	JJA513L924PJ2	
	<400>	134	
		gaauaggcuc aguuggcu	18
60	<210>	135	
	<211>	18	

ES 2 784 654 T3

	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
5	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	
10	<220>		
	<223>	JJA513L928PJ2	
	<400>	135	
		gaauagguuc agcuggcu	18
15	<210>	136	
	<211>	18	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
20	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
25	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
	<223>	JJA513L927PJ2	
30	<400>	136	
		gaauagguu agcuggcu	18
	<210>	137	
	<211>	18	
35	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
40	<220>		
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
45	<223>	JJA513L9232PJ2	
	<400>	137	
		gaauaggcug agcuggcu	18
50	<210>	138	
	<211>	18	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
55	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	
60	<220>		
	<223>	JJA513L9243PJ2	
	<400>	138	

	gaauaggcuc cgcuggcu	18
	<210> 139	
	<211> 18	
5	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
10	<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
	<220>	
	<223> Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	
	<220>	
15	<223> JJA513L9217PJ2	
	<400> 139	
	gaauaggcuc agcaggcu	18
20	<210> 140	
	<211> 18	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
25	<220>	
	<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
	<220>	
30	<223> Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	
	<220>	
	<223> JJA513L9218PJ2	
	<400> 140	
35	gaauaggcuc agauggcu	18
	<210> 141	
	<211> 18	
	<212> ADN	
40	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
45	<220>	
	<223> Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	
	<220>	
50	<223> JJA513L9222PJ2	
	<400> 141	
	gaauaggauc agcuggcu	18
55	<210> 142	
	<211> 17	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
60	<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
	<220>	
	<223> Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	

	<220>		
	<223>	JJA513L75PJ12	
	<400>	142	
5		gaauaggcuc agcuggc	17
	<210>	143	
	<211>	17	
	<212>	ADN	
10	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
15	<220>		
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
	<223>	JJA513L75PCA12	
20	<400>	143	
		gaauaggcuc agcuggc	17
	<210>	144	
25	<211>	18	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
30	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	
35	<220>		
	<223>	JJA513L75PCB12	
	<400>	144	
		tgaauaggcu cagcuggc	18
40	<210>	145	
	<211>	17	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
45	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
50	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
	<223>	JJA513L77PJ12	
55	<400>	145	
		augaauaggc ucagcug	17
	<210>	146	
	<211>	18	
60	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	

ES 2 784 654 T3

	<220>		
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	
5	<220>		
	<223>	JJA513L93PJ12	
	<400>	146	
		ugaauaggcu cagcuggc	18
10	<210>	147	
	<211>	17	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
15	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
20	<220>		
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
	<223>	JJS513L85PJ12	
25	<400>	147	
		ccuauucaug gaccaga	17
	<210>	148	
	<211>	17	
30	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
35	<220>		
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	
40	<220>		
	<223>	JJS513K84PJ12	
	<400>	148	
		agcaauuca uggacca	17
45	<210>	149	
	<211>	17	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
50	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	
55	<220>		
	<223>	JJS513K77PJ12	
	<400>	149	
60		ccagcugagc aaauuca	17
	<210>	150	
	<211>	17	
	<212>	ADN	
65	<213>	Secuencia artificial	

ES 2 784 654 T3

	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
5	<220>		
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
	<223>	JJS513K79PJ12	
10	<400>	150	
		agcugagcaa auucaug	17
	<210>	151	
15	<211>	17	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
20	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	
25	<220>		
	<223>	JJS513K85PJ12	
	<400>	151	
		gcaaaaucau ggaccag	17
30	<210>	152	
	<211>	15	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
35	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
40	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
	<223>	JJA513K43PJ12	
45	<400>	152	
		auuugcucag cuggc	15
	<210>	153	
	<211>	17	
50	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
55	<220>		
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
60	<223>	JJA513K77PJ12	
	<400>	153	
		ugaauuugcu cagcugg	17

ES 2 784 654 T3

	<210>	154	
	<211>	16	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
5	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
10	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
	<223>	JJA513K60PJ12	
15	<400>	154	
		gaauuugcuc agcugg	16
	<210>	155	
	<211>	17	
20	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
25	<220>		
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
30	<223>	JJA513K76PJ12	
	<400>	155	
		gaauuugcuc agcuggc	17
35	<210>	156	
	<211>	17	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
40	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	
45	<220>		
	<223>	JJA513K76PCA12	
	<400>	156	
50		gaauuugcuc agcuggc	17
	<210>	157	
	<211>	18	
	<212>	ADN	
55	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
60	<220>		
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
	<223>	JJA513K76PCB12	

	<400>	157		
		tgaauugcu cagcuggc		18
5	<210>	158		
	<211>	15		
	<212>	ADN		
	<213>	Secuencia artificial		
10	<220>			
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético		
	<220>			
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético		
15	<220>			
	<223>	JJA513K44PJ12		
	<400>	158		
20		aauugcuca gcugg		15
	<210>	159		
	<211>	17		
	<212>	ADN		
25	<213>	Secuencia artificial		
	<220>			
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético		
30	<220>			
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético		
	<220>			
	<223>	JJA513K80PJ12		
35	<400>	159		
		ccaugaauuu gcucagc		17
	<210>	160		
40	<211>	16		
	<212>	ADN		
	<213>	Secuencia artificial		
	<220>			
45	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético		
	<220>			
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético		
50	<220>			
	<223>	JJA513K59PJ12		
	<400>	160		
55		aauugcuca gcuggc		16
	<210>	161		
	<211>	17		
	<212>	ADN		
	<213>	Secuencia artificial		
60	<220>			
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético		
	<220>			

ES 2 784 654 T3

	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
	<223>	JJA513K75PJ12	
5	<400>	161	
		aauuugcuca gcuggcu	17
	<210>	162	
10	<211>	16	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
15	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	
20	<220>		
	<223>	JJS513P66PJ12	
	<400>	162	
		agcccauuca uggacc	16
25	<210>	163	
	<211>	17	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
30	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
35	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
	<223>	JJS513P83PJ12	
40	<400>	163	
		agcccauuca uggacca	17
	<210>	164	
	<211>	16	
45	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
50	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
55	<223>	JJS513P68PJ12	
	<400>	164	
		ccc<u>auucaug</u> gaccag	16
60	<210>	165	
	<211>	17	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	

ES 2 784 654 T3

	<220>			
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético		
5	<220>			
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético		
	<220>			
	<223>	JS513P81PJ12		
10	<400>	165		
		ugagcccauu cauggac		17
	<210>	166		
	<211>	16		
15	<212>	ADN		
	<213>	Secuencia artificial		
	<220>			
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético		
20	<220>			
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético		
	<220>			
25	<223>	JJA513P60PJ12		
	<400>	166		
		ugaauugggcu cagcug		16
30	<210>	167		
	<211>	17		
	<212>	ADN		
	<213>	Secuencia artificial		
35	<220>			
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético		
	<220>			
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético		
40	<220>			
	<223>	JJA513P76PJ12		
	<400>	167		
45		ugaauugggct cagcugg		17
	<210>	168		
	<211>	16		
	<212>	ADN		
50	<213>	Secuencia artificial		
	<220>			
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético		
55	<220>			
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético		
	<220>			
	<223>	JJS513P66GJ12		
60	<400>	168		
		agcccauuca uggacc		16
	<210>	169		

ES 2 784 654 T3

	<211>	17	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
5	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	
10	<220>		
	<223>	JJS513P83GJ12	
	<400>	169	
15		agcccauuca uggacca	17
	<210>	170	
	<211>	17	
	<212>	ADN	
20	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
25	<220>		
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
	<223>	JJS513P84PJ12	
30	<400>	170	
		gcccauuc au ggaccag	17
	<210>	171	
35	<211>	17	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
40	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	
45	<220>		
	<223>	JJS513P82PJ12	
	<400>	171	
50		gagcccauuc auggacc	17
	<210>	172	
	<211>	17	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
55	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
60	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
	<223>	JJS513P84GJ12	
65	<400>	172	

	gcccauaucau ggaccag	17
	<210> 173	
	<211> 17	
5	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
10	<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
	<220>	
	<223> Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	
	<220>	
15	<223> JJS513P82GJ12	
	<400> 173	
	gagcccauuc auggacc	17
20	<210> 174	
	<211> 15	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
25	<220>	
	<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
	<220>	
30	<223> Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	
	<220>	
	<223> JJA522L50PJ12	
	<400> 174	
35	ggucaaccccc aacag	15
	<210> 175	
	<211> 13	
40	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
45	<220>	
	<223> JJA522L18PJ12	
	<400> 175	
	accccaacag cgg	13
50	<210> 176	
	<211> 13	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
55	<220>	
	<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
	<220>	
60	<223> Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	
	<220>	
	<223> JJA522L16PJ12	

ES 2 784 654 T3

	<400>	176		
		cccaacagcg	ggu	13
5	<210>	177		
	<211>	13		
	<212>	ADN		
	<213>	Secuencia artificial		
10	<220>			
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético		
	<220>			
	<223>	JJA522L17PJ12		
15	<400>	177		
		ccccaacagc	ggg	13
20	<210>	178		
	<211>	17		
	<212>	ADN		
	<213>	Secuencia artificial		
25	<220>			
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético		
	<220>			
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético		
30	<220>			
	<223>	JJA522L83PJ12		
	<400>	178		
		ugggucaacc	ccaacag	17
35	<210>	179		
	<211>	14		
	<212>	ADN		
	<213>	Secuencia artificial		
40	<220>			
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético		
	<220>			
	<223>	JJA522L32PJ12		
45	<400>	179		
		aacccaaca	gcgg	14
50	<210>	180		
	<211>	14		
	<212>	ADN		
	<213>	Secuencia artificial		
55	<220>			
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético		
	<220>			
	<223>	JJA522L33PJ12		
60	<400>	180		
		caacccaac	agcg	14
	<210>	181		

ES 2 784 654 T3

	<211>	15	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
5	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	
10	<220>		
	<223>	JJA522L48PJ12	
	<400>	181	
15		ucaaccccaa cagcg	15
	<210>	182	
	<211>	14	
	<212>	ADN	
20	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
25	<220>		
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
	<223>	JJA522L30PJ12	
30	<400>	182	
		ccccaacagc gggg	14
	<210>	183	
35	<211>	14	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
40	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
	<223>	JJA522L31PJ12	
45	<400>	183	
		acccaacag cggg	14
	<210>	184	
	<211>	16	
50	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
55	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
60	<223>	JJA522L63PJ12	
	<400>	184	
		ucaaccccaa cagcgg	16

ES 2 784 654 T3

5	<210> 185 <211> 15 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
	<220> <223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
10	<220> <223> JJA522L47PJ12	
15	<400> 185 caacccaac agcgg	15
20	<210> 186 <211> 16 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
	<220> <223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
25	<220> <223> JJS522Q48J12	
30	<400> 186 ccgctgcagg ggttga	16
35	<210> 187 <211> 15 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
	<220> <223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
40	<220> <223> JJS522Q32J12	
45	<400> 187 cccgctgcag gggtt	15
50	<210> 188 <211> 16 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
	<220> <223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
55	<220> <223> JJS522Q49J12	
60	<400> 188 cgctgcaggg gttgac	16
	<210> 189 <211> 15 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
	<220> <223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	

ES 2 784 654 T3

<220>
 <223> JJA522Q31J12
 5 <400> 189
accctgcag cgggt **15**

<210> 190
 <211> 15
 10 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético
 15

<220>
 <223> JJA522Q33J12
 20 <400> 190
caaccctgc agcgg **15**

<210> 191
 <211> 16
 25 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético
 30

<220>
 <223> JJA522Q43J12
 35 <400> 191
ccctgcagcg ggttgt **16**

<210> 192
 <211> 15
 40 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético
 45

<220>
 <223> Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético
 50 <400> 192
acccugcag cgggu **15**

<210> 193
 <211> 16
 55 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético
 60

<220>
 <223> Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético
 <220>

	<223>	JJS522Q49PJ12	
	<400>	193	
		cgcugcaggg guugac	16
5	<210>	194	
	<211>	14	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
10	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
15	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
	<223>	JJA522Q18PJ12	
20	<400>	194	
		accccugcag cggg	14
	<210>	195	
	<211>	15	
25	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
30	<220>		
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
35	<223>	JJS522Q34PJ12	
	<400>	195	
		cgcugcaggg guuga	15
40	<210>	196	
	<211>	14	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
45	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	
50	<220>		
	<223>	JJA522Q20PJ12	
	<400>	196	
		caaccccugc agcg	14
55	<210>	197	
	<211>	15	
	<212>	ADN	
60	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	

ES 2 784 654 T3

	<220>			
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético		
5	<220>			
	<223>	JJA522Q33PJ12		
	<400>	197		
		caacccccugc agcgg		15
10	<210>	198		
	<211>	16		
	<212>	ADN		
	<213>	Secuencia artificial		
15	<220>			
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético		
	<220>			
20	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético		
	<220>			
	<223>	JJA522Q47PJ12		
	<400>	198		
25		caacccccugc agcggg		16
	<210>	199		
	<211>	14		
	<212>	ADN		
30	<213>	Secuencia artificial		
	<220>			
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético		
35	<220>			
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético		
	<220>			
40	<223>	JJA522W33PJ12		
	<400>	199		
		caacccccac agcg		14
45	<210>	200		
	<211>	14		
	<212>	ADN		
	<213>	Secuencia artificial		
50	<220>			
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético		
	<220>			
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético		
55	<220>			
	<223>	JJA522W33GJ12		
	<400>	200		
		caacccccac agcg		14
60	<210>	201		
	<211>	15		
	<212>	ADN		
	<213>	Secuencia artificial		

ES 2 784 654 T3

	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
5	<220>		
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
	<223>	JJA522W47J12	
10	<400>	201	
		caacccccac agcgg	15
	<210>	202	
15	<211>	15	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
20	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	
25	<220>		
	<223>	JJA522W47GJ12	
	<400>	202	
		caacccccac agcgg	15
30	<210>	203	
	<211>	15	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
35	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
40	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
	<223>	JJA522W48PJ12	
45	<400>	203	
		ucaacccccca cagcg	15
	<210>	204	
	<211>	15	
50	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
55	<220>		
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
60	<223>	JJA522W48GJ12	
	<400>	204	
		ucaacccccca cagcg	15

ES 2 784 654 T3

	<210>	205	
	<211>	19	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
5	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
10	<223>	RMRPO3F516V	
	<400>	205	
		ctggaccatg aattggctc	19
15	<210>	206	
	<211>	19	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
20	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
	<223>	RMRPO3UNF516V	
25	<400>	206	
		ctggaccatg aattggctc	19
30	<210>	207	
	<211>	19	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
35	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
	<223>	RMRPO3SP516V	
40	<400>	207	
		tggtccagaa caaccgct	19
	<210>	208	
	<211>	21	
45	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
50	<220>		
	<223>	RMRPO3SP516Y	
	<400>	208	
55		atgtaccaga acaaccgct g	21
	<210>	209	
	<211>	19	
	<212>	ADN	
60	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
65	<220>		

ES 2 784 654 T3

	<223>	RMRPO3AP516Y	
	<400>	209	
		ctggtacatg aattggctc	19
5	<210>	210	
	<211>	22	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
10	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
15	<223>	RMRPO3A2P516Y	
	<400>	210	
		ctggtacatg aattggctca gc	22
20	<210>	211	
	<211>	19	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
25	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
	<223>	RMRPO3F516V02	
30	<400>	211	
		ctggaccatg aattggctc	19
35	<210>	212	
	<211>	23	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
40	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
	<223>	RMRPO3SP516V03	
45	<400>	212	
		tgggccagaa caaccgctg cgg	23
	<210>	213	
	<211>	19	
50	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
55	<220>		
	<223>	RMRPO3SP516V04	
	<400>	213	
60		tggtcacaaa caaccgct	19
	<210>	214	
	<211>	19	
	<212>	ADN	

ES 2 784 654 T3

	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
5	<220>		
	<223>	RMRPO3SP516V05	
	<400>	214	
10		tggtccagaa caaccgct	19
	<210>	215	
	<211>	19	
	<212>	ADN	
15	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
20	<220>		
	<223>	RMRPO3SP516V06	
	<400>	215	
25		tggtccagaa caaccgct	19
	<210>	216	
	<211>	22	
	<212>	ADN	
30	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
35	<220>		
	<223>	RMRPO3SP516Y02	
	<400>	216	
40		atgtaccaga acaaccggg gt	22
	<210>	217	
	<211>	23	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
45	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
	<223>	RMRPO3SP516V07	
50	<400>	217	
		tggtccagaa taaccgctg cgg	23
	<210>	218	
55	<211>	23	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
60	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
	<223>	RMRPO3SP516V08	

	<400>	218		
			tggtccaaaa caaccgctg cgg	23
5	<210>	219		
	<211>	19		
	<212>	ADN		
	<213>	Secuencia artificial		
	<220>			
10	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético		
	<220>			
	<223>	RMRPO3SP516V09		
15	<400>	219		
			ggtccagaac aaccgctg	19
	<210>	220		
20	<211>	20		
	<212>	ADN		
	<213>	Secuencia artificial		
	<220>			
25	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético		
	<220>			
	<223>	RMRPO3SP516V10		
	<400>	220		
30			atggtccaga acaaccgct	20
	<210>	221		
35	<211>	19		
	<212>	ADN		
	<213>	Secuencia artificial		
	<220>			
40	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético		
	<220>			
	<223>	RMRPO3SP516V11		
	<400>	221		
45			catggtccag aacaaccg	19
	<210>	222		
50	<211>	21		
	<212>	ADN		
	<213>	Secuencia artificial		
	<220>			
55	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético		
	<220>			
	<223>	RMRPO3SP516V12		
	<400>	222		
60			atggtccaga acaaccggtt g	21
	<210>	223		
	<211>	19		
	<212>	ADN		
	<213>	Secuencia artificial		

ES 2 784 654 T3

	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
5	<220>		
	<223>	RMRPO3S516V11B	
	<400>	223	
		catggtccag aacaaccg	19
10	<210>	224	
	<211>	19	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
15	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
20	<220>		
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
	<223>	RMRPO3S516V11C	
25	<400>	224	
		caugguccag aacaaccg	19
	<210>	225	
	<211>	19	
30	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
35	<220>		
	<223>	RMRPO3S516V11D	
	<400>	225	
40		catggtccag aacaaccg	19
	<210>	226	
	<211>	18	
	<212>	ADN	
45	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
50	<220>		
	<223>	RMRPO3S516V11E	
	<400>	226	
		atggtccaga acaaccg	18
55	<210>	227	
	<211>	19	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
60	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	

ES 2 784 654 T3

	<220>		
	<223>	RMRPO3S516V11F	
	<400>	227	
5		catggtccag aacaaccg	19
	<210>	228	
	<211>	16	
	<212>	ADN	
10	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
15	<220>		
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
	<223>	RMRPO3S516V11G	
20	<400>	228	
		caugguccag aacaac	16
	<210>	229	
25	<211>	16	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
30	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	
35	<220>		
	<223>	RMRPO3516V11C2	
	<400>	229	
		caugguccag aacaac	16
40	<210>	230	
	<211>	16	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
45	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
50	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
	<223>	RM516V11G2	
55	<400>	230	
		ccugguccag aacaac	16
	<210>	231	
	<211>	14	
60	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		

ES 2 784 654 T3

	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
5	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
	<223>	RMRPO3516V11G2	
	<400>	231	
10		caugguccag aaca	14
	<210>	232	
	<211>	14	
	<212>	ADN	
15	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
20	<220>		
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
	<223>	RMRPO3516V11G3	
25	<400>	232	
		cauggtccag aaca	14
	<210>	233	
30	<211>	22	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
35	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
	<223>	RMRPO3S516V12B	
40	<400>	233	
		catggtccag aacaaccggt tg	22
	<210>	234	
	<211>	17	
45	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
50	<220>		
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
55	<223>	RMRPO3516V11C4	
	<400>	234	
		caugguccag aacaacc	17
60	<210>	235	
	<211>	20	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	

ES 2 784 654 T3

	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
5	<220>		
	<223>	RMRPO3516V11E2	
	<400>	235	
		tggtccagaa caaccgctg	20
10	<210>	236	
	<211>	20	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
15	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
20	<223>	RMRPO3516V11E3	
	<400>	236	
		atggtccaga acaacagttg	20
25	<210>	237	
	<211>	19	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
30	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
	<223>	RMRPO3516V11E5	
35	<400>	237	
		tggtccagaa caaccgct	19
40	<210>	238	
	<211>	19	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
45	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
	<223>	RMRPO3516V11E6	
50	<400>	238	
		tggtccagaa caaccgct	19
55	<210>	239	
	<211>	19	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
60	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
	<223>	RMRPO3SP516Y03	
	<400>	239	

	atgtaccaga acaacccgc	19
	<210> 240	
	<211> 21	
5	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
10	<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
	<220>	
	<223> RMRPO3S516YB2	
	<400> 240	
15	atgtaccaga acaacccgct g	21
	<210> 241	
	<211> 21	
20	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
25	<220>	
	<223> RMRPO3SP516Y	
	<400> 241	
30	atgtaccaga acaacccgct g	21
	<210> 242	
	<211> 19	
	<212> ADN	
35	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
40	<220>	
	<223> RMRPO3AP516Y	
	<400> 242	
45	ctggtacatg aattggctc	19
	<210> 243	
	<211> 22	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
50	<220>	
	<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
	<220>	
	<223> RMRPO3A2P516Y	
55	<400> 243	
60	ctggtacatg aattggctca gc	22
	<210> 244	
	<211> 22	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	

ES 2 784 654 T3

	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
5	<220>		
	<223>	RMRPO3SP516Y02	
	<400>	244	
		atgtaccaga acaacccggg gt	22
10	<210>	245	
	<211>	22	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
15	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
20	<223>	RMRPO3SP516Y4B	
	<400>	245	
		atgtaccaga acaacccgct gt	22
25	<210>	246	
	<211>	21	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
30	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
	<223>	RMRPO3S516YB	
35	<400>	246	
		atgtaccaga acaacccgct g	21
40	<210>	247	
	<211>	21	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
45	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
	<223>	RMRPO3S516YC	
50	<400>	247	
		atgtaccaga acaacccgct g	21
55	<210>	248	
	<211>	14	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
60	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
	<223>	RMRPO3H533P10B	
	<400>	248	

	cgccggggcc cggc	14
5	<210> 249 <211> 16 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
10	<220> <223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
15	<220> <223> RMRPO3H533P10D <400> 249 cgccggggcc cggcgg	16
20	<210> 250 <211> 19 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
25	<220> <223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
30	<220> <223> RMRPO3H533 <400> 250 ccggcgccga cagtccggc	19
35	<210> 251 <211> 17 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
40	<220> <223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
45	<220> <223> RMRPO3H533P02 <400> 251 ccggcgccga cagtccgg	17
50	<210> 252 <211> 19 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
55	<220> <223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
60	<220> <223> RMRPO3H533P03 <400> 252 ccggcgcccta cagtccggc	19
	<210> 253 <211> 19 <212> ADN <213> Secuencia artificial <220>	

ES 2 784 654 T3

	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
	<223>	RMRPO3H533P04	
5	<400>	253	
		ccggcgccaa cagtccggcg	19
	<210>	254	
10	<211>	19	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
15	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
	<223>	RMRPO3H533P05	
20	<400>	254	
		ccggcgccca cagtccggcg	19
	<210>	255	
25	<211>	17	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
30	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
	<223>	RMRPO3H533P06	
	<400>	255	
35		ccggcaccga cagtcgg	17
	<210>	256	
40	<211>	17	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
45	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
	<223>	RMRPO3H533P07	
	<400>	256	
50		ccggcgtcga cagtcgg	17
	<210>	257	
55	<211>	18	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
60	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
	<223>	RMRPO3H533P08	
	<400>	257	
		ccggcgccga cagtcggc	18

ES 2 784 654 T3

	<210>	258	
	<211>	18	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
5	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
10	<223>	RMRPO3H533P09	
	<400>	258	
		ccggcaccga cagtccggc	18
15	<210>	259	
	<211>	16	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
20	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
25	<223>	RMRPO3H533P10	
	<400>	259	
		cgccgggggcc cggcgg	16
30	<210>	260	
	<211>	15	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
35	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
	<223>	RMRPO3H533P11	
40	<400>	260	
		cgccgggggcc cggcgg	15
45	<210>	261	
	<211>	14	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
50	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
	<223>	RMRPO3H533P12	
	<400>	261	
55		cgccgggggcc cggc	14
60	<210>	262	
	<211>	17	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	

ES 2 784 654 T3

	<220>			
	<223>	RMRPO3H533P8B		
	<400>	262		
5		ccggcgccga cagtcgg		17
	<210>	263		
	<211>	16		
	<212>	ADN		
10	<213>	Secuencia artificial		
	<220>			
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético		
15	<220>			
	<223>	RMRPO3H533P8C		
	<400>	263		
		ccggcgccga cagtcg		16
20	<210>	264		
	<211>	14		
	<212>	ADN		
	<213>	Secuencia artificial		
25	<220>			
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético		
30	<220>			
	<223>	RMRPO3H533P13		
	<400>	264		
		cgccggggcc ggcc		14
35	<210>	265		
	<211>	16		
	<212>	ADN		
	<213>	Secuencia artificial		
40	<220>			
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético		
	<220>			
	<223>	RMRPO3H533P10C		
45	<400>	265		
		cgccggggcc cggcgg		16
	<210>	266		
50	<211>	16		
	<212>	ADN		
	<213>	Secuencia artificial		
	<220>			
55	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético		
	<220>			
	<223>	RMRPO3H533P10E		
60	<400>	266		
		cgccggggcc cggcgg		16
	<210>	267		

ES 2 784 654 T3

	<211>	14	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
5	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
	<223>	RMRPO3533P10C2	
10	<400>	267	
		cgccggggcc cggc	14
	<210>	268	
15	<211>	14	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
20	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
	<223>	RMRPO3533P12B	
25	<400>	268	
		cgccggggcc cggc	14
	<210>	269	
	<211>	14	
30	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
35	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
	<223>	RMRPO3533P12C	
	<400>	269	
40		cgccggggcc cggc	14
	<210>	270	
	<211>	16	
45	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
50	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
	<223>	RMRPO3533P12B2	
	<400>	270	
		cgccggggcc cggcgc	16
55	<210>	271	
	<211>	16	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
60	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
	<220>		

ES 2 784 654 T3

	<223>	RMRPO3533P12C2	
	<400>	271	
		cgccggggcc cggcgg	16
5	<210>	272	
	<211>	16	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
10	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
15	<223>	RMRPO3533P12C3	
	<400>	272	
		cgccgaggcc cggcgg	16
20	<210>	273	
	<211>	16	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
25	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
	<223>	RMRPO3533P12C4	
30	<400>	273	
		agccggggcc cggcgg	16
35	<210>	274	
	<211>	14	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
40	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
	<223>	RMRPO3533P13	
45	<400>	274	
		ccggggcccg gcgg	14
	<210>	275	
	<211>	14	
50	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
55	<220>		
	<223>	RMRPO3533P14	
	<400>	275	
		ccggggcccg gcgg	14
60	<210>	276	
	<211>	15	

ES 2 784 654 T3

	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
5	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
	<223>	RMRPO3H533P02B	
10	<400>	276	
		ccggcgccga cagtc	15
	<210>	277	
	<211>	18	
15	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
20	<220>		
	<223>	AYRPO3511PFM01	
	<400>	277	
25		cagccgagcc aattcatg	18
	<210>	278	
	<211>	18	
	<212>	ADN	
30	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
35	<220>		
	<223>	AYRPO3511PFM02	
	<400>	278	
40		cagccgagcc aattcatg	18
	<210>	279	
	<211>	18	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
45	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
50	<223>	AYRPO3511PFM03	
	<400>	279	
		cagccgagcc aattcatg	18
55	<210>	280	
	<211>	18	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
60	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
	<223>	AYRPO3511PFM04	
65			

	<400>	280		
		cagccgagcc aattcatg		18
5	<210>	281		
	<211>	18		
	<212>	ADN		
	<213>	Secuencia artificial		
10	<220>			
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético		
	<220>			
	<223>	AYRPO3511PFM05		
15	<400>	281		
		cagccgagcc aattcatg		18
20	<210>	282		
	<211>	18		
	<212>	ADN		
	<213>	Secuencia artificial		
25	<220>			
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético		
	<220>			
	<223>	AYRPO3526RFM01		
30	<400>	282		
		cttgcgggtc aaccccga		18
35	<210>	283		
	<211>	16		
	<212>	ADN		
	<213>	Secuencia artificial		
40	<220>			
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético		
	<220>			
	<223>	AYRPO3526RFM02		
45	<400>	283		
		tgcggggtcaa ccccga		16
50	<210>	284		
	<211>	16		
	<212>	ADN		
	<213>	Secuencia artificial		
55	<220>			
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético		
	<220>			
	<223>	AYRPO3526RFM03		
60	<400>	284		
		tgcggggtcaa ccccga		16
60	<210>	285		
	<211>	18		
	<212>	ADN		
	<213>	Secuencia artificial		

ES 2 784 654 T3

	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
5	<220>		
	<223>	AYRPO3526RFM04	
	<400>	285	
		cttgcgggtc aaccccga	18
10	<210>	286	
	<211>	18	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
15	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
20	<223>	AYRPO3526RFM05	
	<400>	286	
		cttgcgggtc aaccccga	18
25	<210>	287	
	<211>	16	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
30	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
	<223>	AYRPO3526RFM06	
35	<400>	287	
		tgcggggtcaa ccccga	16
40	<210>	288	
	<211>	16	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
45	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
	<223>	AYRPO3526RFM07	
	<400>	288	
50		tgcggggtcaa ccccga	16
55	<210>	289	
	<211>	18	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
60	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
	<220>		
	<223>	AYRPO3526RFM08	
	<400>	289	

	cttgcgggtc aaccccga	18
	<210> 290	
	<211> 18	
5	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
10	<223> Descripción de secuencia artificial: Sonda sintética	
	<220>	
	<223> AYKAT315ICM01	
	<400> 290	
15	gatcaccatc ggcacgca	18
	<210> 291	
	<211> 19	
20	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Descripción de secuencia artificial: Sonda sintética	
25	<220>	
	<223> AYKAT315ICM02	
	<400> 291	
30	caccatcggc atcgaggtc	19
	<210> 292	
	<211> 19	
35	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Descripción de secuencia artificial: Sonda sintética	
40	<220>	
	<223> AYKAT315ICM03	
	<400> 292	
45	catcggcatc gaggtcgta	19
	<210> 293	
	<211> 22	
50	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Descripción de secuencia artificial: Sonda sintética	
55	<220>	
	<223> AYKAT315ICM04	
	<400> 293	
60	caccatcggc atcgaggtcg ta	22
	<210> 294	
	<211> 18	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	

	<223>	Descripción de secuencia artificial: Sonda sintética	
	<220>		
5	<223>	AYKAT315ICM05	
	<400>	294	
		atcggcatcg aggtcgtgta	18
10	<210>	295	
	<211>	18	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
15	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Sonda sintética	
	<220>		
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Sonda sintética	
20	<220>		
	<223>	AYKAT315ICM06	
	<400>	295	
		aucggcaucg aggucgua	18
25	<210>	296	
	<211>	18	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
30	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Sonda sintética	
35	<220>		
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Sonda sintética	
	<220>		
	<223>	AYKAT315ICM07	
40	<400>	296	
		aucggcaucg aggucgua	18
45	<210>	297	
	<211>	19	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
50	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Sonda sintética	
	<220>		
	<223>	AYKAT315ICM03a	
	<400>	297	
55		catcggcatc gaggtcgtgta	19
60	<210>	298	
	<211>	19	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Sonda sintética	

	<220>		
	<223>	AYKAT315ICM03b	
	<400>	298	
5		catcggcatc gaggtcgta	19
	<210>	299	
	<211>	19	
	<212>	ADN	
10	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Sonda sintética	
15	<220>		
	<223>	AYKAT315ICM03c	
	<400>	299	
		catcggcatc gaggtcgta	19
20	<210>	300	
	<211>	19	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
25	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Sonda sintética	
	<220>		
30	<223>	AYKAT315ICM03d	
	<400>	300	
		catcggcatc gaggtcgta	19
35	<210>	301	
	<211>	19	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
40	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Sonda sintética	
	<220>		
	<223>	AYKAT315ICY03a1	
45	<400>	301	
		catcggcatc gaggtcgta	19
	<210>	302	
50	<211>	19	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
55	<223>	Descripción de secuencia artificial: Sonda sintética	
	<220>		
	<223>	AYKAT315ICY03a2	
60	<400>	302	
		catcggcatc gaggtcgta	19

	<210>	303	
	<211>	19	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
5	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Sonda sintética	
	<220>		
10	<223>	AYKAT315ICY03a3	
	<400>	303	
		catcggcatc gaggtcgta	19
15	<210>	304	
	<211>	19	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
20	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Sonda sintética	
	<220>		
25	<223>	AYKAT315ICY03a4	
	<400>	304	
		catcggcatc gaggtcgta	19
30	<210>	305	
	<211>	19	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
35	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Sonda sintética	
	<220>		
	<223>	AYKAT315NCM01	
40	<400>	305	
		caacggcatc gaggtcgta	19
45	<210>	306	
	<211>	19	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
50	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Sonda sintética	
	<220>		
	<223>	AYKAT315NCM02	
55	<400>	306	
		caacggcatc gaggtcgta	19
60	<210>	307	
	<211>	19	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Sonda sintética	

	<220>		
	<223>	AYKAT315NCM03	
5	<400>	307 caacggcatc gaggtcgta	19
	<210>	308	
	<211>	19	
	<212>	ADN	
10	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Sonda sintética	
15	<220>		
	<223>	AYKAT315NCM04	
	<400>	308 caacggcatc gaggtcgta	19
20	<210>	309	
	<211>	19	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
25	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Sonda sintética	
30	<220>		
	<223>	AYKAT315NCM05	
	<400>	309 caacggcatc gaggtcgta	19
35	<210>	310	
	<211>	19	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
40	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Sonda sintética	
45	<220>		
	<223>	AYKAT315NCM04a	
	<400>	310 caacggcatc gaggtcgta	19
50	<210>	311	
	<211>	19	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
55	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Sonda sintética	
60	<220>		
	<223>	AYKAT315NCM05a	
	<400>	311 caacggcatc gaggtcgta	19
	<210>	312	
	<211>	19	

ES 2 784 654 T3

	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
5	<223>	Descripción de secuencia artificial: Sonda sintética	
	<220>		
	<223>	AYKAT315NCM07	
10	<400>	312	
		caacggcatc gagtcgta	19
	<210>	313	
	<211>	18	
15	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Sonda sintética	
20	<220>		
	<223>	AYKAT315NCM08	
	<400>	313	
25		aacggcatcg aggtcgta	18
	<210>	314	
	<211>	19	
	<212>	ADN	
30	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Sonda sintética	
35	<220>		
	<223>	AYKAT315NCM09	
	<400>	314	
40		caccaacggc atcgaggtc	19
	<210>	315	
	<211>	22	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
45	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Sonda sintética	
	<220>		
50	<223>	AYKAT315NCM10	
	<400>	315	
		caccaacggc atcgaggtcg ta	22
55	<210>	316	
	<211>	19	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
60	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Sonda sintética	
	<220>		
	<223>	AYKAT315NCM11	

	<400>	316		
		caacggcatc gaggtcgta		19
5	<210>	317		
	<211>	18		
	<212>	ADN		
	<213>	Secuencia artificial		
10	<220>			
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Sonda sintética		
	<220>			
	<223>	AYKAT315NCM12		
15	<400>	317		
		aacggcatcg aggtcgta		18
	<210>	318		
20	<211>	19		
	<212>	ADN		
	<213>	Secuencia artificial		
	<220>			
25	<223>	Descripción de secuencia artificial: Sonda sintética		
	<220>			
	<223>	AYKAT315NCM13		
30	<400>	318		
		caccaacggc atcgaggtc		19
	<210>	319		
35	<211>	22		
	<212>	ADN		
	<213>	Secuencia artificial		
	<220>			
40	<223>	Descripción de secuencia artificial: Sonda sintética		
	<220>			
	<223>	AYKAT315NCM14		
	<400>	319		
45		caccaacggc atcgaggtcg ta		22
	<210>	320		
	<211>	19		
	<212>	ADN		
50	<213>	Secuencia artificial		
	<220>			
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Sonda sintética		
55	<220>			
	<223>	AYKAT315NCM15		
	<400>	320		
		caacggcatc gaggtcgta		19
60	<210>	321		
	<211>	18		
	<212>	ADN		

	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
5	<223>	Descripción de secuencia artificial: Sonda sintética	
	<220>		
	<223>	AYKAT315NCM16	
	<400>	321	
10		aacggcatcg aggtcgta	18
	<210>	322	
	<211>	19	
	<212>	ADN	
15	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Sonda sintética	
20	<220>		
	<223>	AYKAT315NCM17	
	<400>	322	
25		caccaacggc atcgaggtc	19
	<210>	323	
	<211>	22	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
30	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Sonda sintética	
	<220>		
35	<223>	AYKAT315NCM18	
	<400>	323	
		caccaacggc atcgaggtcg ta	22
40	<210>	324	
	<211>	19	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
45	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Sonda sintética	
	<220>		
	<223>	AYKAT315NCM19	
50	<400>	324	
		caacggcatc gaggtcgta	19
	<210>	325	
55	<211>	20	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
60	<223>	Descripción de secuencia artificial: Sonda sintética	
	<220>		
	<223>	AYKAT315NCM20	

	<400>	325		
		ccaacggcat cgaggtcgta		20
5	<210>	326		
	<211>	20		
	<212>	ADN		
	<213>	Secuencia artificial		
10	<220>			
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Sonda sintética		
	<220>			
	<223>	AYKAT315NCM21		
15	<400>	326		
		ccaacggcat cgaggtcgta		20
20	<210>	327		
	<211>	21		
	<212>	ADN		
	<213>	Secuencia artificial		
25	<220>			
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Sonda sintética		
	<220>			
	<223>	AYKAT315NCM22		
30	<400>	327		
		accaacggca tcgaggtcgt a		21
35	<210>	328		
	<211>	21		
	<212>	ADN		
	<213>	Secuencia artificial		
40	<220>			
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Sonda sintética		
	<220>			
	<223>	AYKAT315NCM23		
45	<400>	328		
		accaacggca tcgaggtcgt a		21
50	<210>	329		
	<211>	19		
	<212>	ADN		
	<213>	Secuencia artificial		
55	<220>			
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Sonda sintética		
	<220>			
	<223>	AYKAT315TCM01		
60	<400>	329		
		caccaccggc atcgaggtc		19
60	<210>	330		
	<211>	19		
	<212>	ADN		
	<213>	Secuencia artificial		

	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Sonda sintética	
5	<220>		
	<223>	AYKAT315TCM02	
	<400>	330	
		caccaccggc atcgaggtc	19
10	<210>	331	
	<211>	19	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
15	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Sonda sintética	
20	<220>		
	<223>	AYKAT315TCM03	
	<400>	331	
		caccggcatc gaggtcgtc	19
25	<210>	332	
	<211>	16	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
30	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Sonda sintética	
35	<220>		
	<223>	AYKAT315TCM04	
	<400>	332	
		caccggcatc gaggtc	16
40	<210>	333	
	<211>	15	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
45	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Sonda sintética	
50	<220>		
	<223>	AYKAT315TCM05	
	<400>	333	
		caccaccggc atcga	15
55	<210>	334	
	<211>	15	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
60	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Sonda sintética	
	<220>		
	<223>	AYKAT315TCM05a	

	<400>	334		
		caccaccggc atcga		15
5	<210>	335		
	<211>	15		
	<212>	ADN		
	<213>	Secuencia artificial		
10	<220>			
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Sonda sintética		
	<220>			
	<223>	AYKAT315TCM05b		
15	<400>	335		
		caccaccggc atcga		15
20	<210>	336		
	<211>	15		
	<212>	ADN		
	<213>	Secuencia artificial		
25	<220>			
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Sonda sintética		
	<220>			
	<223>	AYKAT315TCM05c		
30	<400>	336		
		caccaccggc atcga		15
35	<210>	337		
	<211>	15		
	<212>	ADN		
	<213>	Secuencia artificial		
40	<220>			
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Sonda sintética		
	<220>			
	<223>	AYKAT315TCY05b1		
45	<400>	337		
		caccaccggc atcga		15
50	<210>	338		
	<211>	15		
	<212>	ADN		
	<213>	Secuencia artificial		
55	<220>			
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Sonda sintética		
	<220>			
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Sonda sintética		
	<220>			
	<223>	AYKAT315TCY05b2		
60	<400>	338		
		caccaccggc atcga		15
	<210>	339		

ES 2 784 654 T3

	<211>	15	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
5	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Sonda sintética	
	<220>		
	<223>	AYKAT315TCY05b3	
10	<400>	339	
		caccaccggc atcga	15
	<210>	340	
15	<211>	15	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
20	<223>	Descripción de secuencia artificial: Sonda sintética	
	<220>		
	<223>	AYKAT315TCY05b4	
25	<400>	340	
		caccaccggc atcga	15
	<210>	341	
	<211>	15	
30	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Sonda sintética	
35	<220>		
	<223>	AYKAT315T2CM01	
	<400>	341	
40		caccacaggc atcga	15
	<210>	342	
	<211>	15	
	<212>	ADN	
45	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Sonda sintética	
50	<220>		
	<223>	AYKAT315T2CM02	
	<400>	342	
		caccacaggc atcga	15
55	<210>	343	
	<211>	15	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
60	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Sonda sintética	
	<220>		

	<223>	AYKAT315T2CM03	
	<400>	343	
		caccacaggc atcga	15
5	<210>	344	
	<211>	20	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
10	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Sonda sintética	
	<220>		
15	<223>	AYINHA15TCM01	
	<400>	344	
		gcgagatgat aggttgtcgg	20
20	<210>	345	
	<211>	23	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
25	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Sonda sintética	
	<220>		
	<223>	AYINHA15TCM02	
30	<400>	345	
		gagatgatag gttgtcgggg tga	23
35	<210>	346	
	<211>	20	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
40	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Sonda sintética	
	<220>		
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Sonda sintética	
45	<220>		
	<223>	AYINHA15TCM03	
	<400>	346	
		gcgagaugau agguugucgg	20
50	<210>	347	
	<211>	22	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
55	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Sonda sintética	
	<220>		
60	<223>	AYINHA15TCM04	
	<400>	347	
		agatgatagg ttgtcggggt ga	22

	<210>	348	
	<211>	22	
	<212>	ADN	
5	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Sonda sintética	
10	<220>		
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Sonda sintética	
	<220>		
	<223>	AYINHA15TCM05	
15	<400>	348	
		agaugauagg uugucgggggu ga	22
	<210>	349	
20	<211>	21	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
25	<223>	Descripción de secuencia artificial: Sonda sintética	
	<220>		
	<223>	AYINHA15TCM06	
30	<400>	349	
		gatgataggt tgtcgggggtg a	21
	<210>	350	
35	<211>	22	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
40	<223>	Descripción de secuencia artificial: Sonda sintética	
	<220>		
	<223>	AYINHA15TCM04a	
	<400>	350	
45		agatgatagg ttgtcgggggt ga	22
	<210>	351	
	<211>	22	
	<212>	ADN	
50	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Sonda sintética	
55	<220>		
	<223>	AYINHA15TCM04b	
	<400>	351	
		agatgatagg ttgtcgggggt ga	22
60	<210>	352	
	<211>	22	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	

	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Sonda sintética	
5	<220>		
	<223>	AYINHA15TCM04c	
	<400>	352	
		agatgatagg ttgtcggggt ga	22
10	<210>	353	
	<211>	22	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
15	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Sonda sintética	
	<220>		
20	<223>	AYINHA15TCM04d	
	<400>	353	
		agatgatagg ttgtcggggt ga	22
25	<210>	354	
	<211>	22	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
30	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Sonda sintética	
	<220>		
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Sonda sintética	
35	<220>		
	<223>	AYINHA15TCM07	
	<400>	354	
40		agaugauagg uugucggggu ga	22
	<210>	355	
	<211>	21	
	<212>	ADN	
45	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Sonda sintética	
50	<220>		
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Sonda sintética	
	<220>		
	<223>	AYINHA15TCM08	
55	<400>	355	
		gaugauaggu ugucggggug a	21
	<210>	356	
60	<211>	20	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	

ES 2 784 654 T3

	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Sonda sintética	
5	<220>		
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Sonda sintética	
	<220>		
	<223>	AYINHA15TCM09	
10	<400>	356	
		augauagguu gucgggguga	20
	<210>	357	
	<211>	20	
15	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Sonda sintética	
20	<220>		
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Sonda sintética	
	<220>		
25	<223>	AYINHA15TCM09a	
	<400>	357	
		augauagguu gucgggguga	20
30	<210>	358	
	<211>	20	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
35	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Sonda sintética	
	<220>		
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Sonda sintética	
40	<220>		
	<223>	AYINHA15TCM09b	
	<400>	358	
45		atgauagguu gucgggguga	20
	<210>	359	
	<211>	21	
	<212>	ADN	
50	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Sonda sintética	
55	<220>		
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Sonda sintética	
	<220>		
	<223>	AYINHA15TCM06a	
60	<400>	359	
		gaugauaggu uugcggggug a	21

ES 2 784 654 T3

	<210>	360	
	<211>	21	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
5	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Sonda sintética	
	<220>		
10	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Sonda sintética	
	<220>		
	<223>	AYINHA15TCM06b	
15	<400>	360	
		gatgauaggu ugucggggug a	21
	<210>	361	
	<211>	21	
20	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Sonda sintética	
25	<220>		
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Sonda sintética	
	<220>		
30	<223>	JFINHA15TCM06A_1	
	<400>	361	
		gaugauaggu ugucggggug a	21
35	<210>	362	
	<211>	21	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
40	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Sonda sintética	
	<220>		
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Sonda sintética	
45	<220>		
	<223>	JFINHA15TCM06A_2	
	<400>	362	
50		gaugauaggu ugucggggug a	21
	<210>	363	
	<211>	21	
	<212>	ADN	
55	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Sonda sintética	
60	<220>		
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Sonda sintética	
	<220>		
	<223>	JFINHA15TCM06B_1	

	<400>	363		
		gatgauaggu ugucggggug a		21
5	<210>	364		
	<211>	21		
	<212>	ADN		
	<213>	Secuencia artificial		
10	<220>			
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Sonda sintética		
	<220>			
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Sonda sintética		
15	<220>			
	<223>	JFINHA15TCM06B_2		
	<400>	364		
20		gatgauaggu ugucggggug a		21
	<210>	365		
	<211>	20		
	<212>	ADN		
25	<213>	Secuencia artificial		
	<220>			
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Sonda sintética		
30	<220>			
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Sonda sintética		
	<220>			
	<223>	JFYINHA15TCM09A_1		
35	<400>	365		
		augauagguu gucgggguga		20
	<210>	366		
40	<211>	20		
	<212>	ADN		
	<213>	Secuencia artificial		
	<220>			
45	<223>	Descripción de secuencia artificial: Sonda sintética		
	<220>			
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Sonda sintética		
50	<220>			
	<223>	JFINHA15TCM09A_1		
	<400>	366		
		augauagguu gucgggguga		20
55	<210>	367		
	<211>	20		
	<212>	ADN		
	<213>	Secuencia artificial		
60	<220>			
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Sonda sintética		
	<220>			

ES 2 784 654 T3

	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Sonda sintética	
	<220>		
5	<223>	JFINHA15TCM09B_1	
	<400>	367	
		atgauagguu gucgggguga	20
10	<210>	368	
	<211>	20	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
15	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Sonda sintética	
	<220>		
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Sonda sintética	
20	<220>		
	<223>	JFINHA15TCM09B_2	
	<400>	368	
		atgauagguu gucgggguga	20
25	<210>	369	
	<211>	18	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
30	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Sonda sintética	
35	<220>		
	<223>	AYINHAR15TCM01	
	<400>	369	
		ctatcatctc gccgcggc	18
40	<210>	370	
	<211>	19	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
45	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Sonda sintética	
	<220>		
	<223>	AYINHAR15TCM02	
50	<400>	370	
		ctatcatctc gccgcggcc	19
55	<210>	371	
	<211>	20	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
60	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Sonda sintética	
	<220>		
	<223>	AYINHAR15TCM03	

	<400>	371		
		ctatcatctc gccgcggccg		20
5	<210>	372		
	<211>	18		
	<212>	ADN		
	<213>	Secuencia artificial		
10	<220>			
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Sonda sintética		
	<220>			
	<223>	AYINHAR15TCM04		
15	<400>	372		
		tatcatctcg ccgcggcc		18
20	<210>	373		
	<211>	22		
	<212>	ADN		
	<213>	Secuencia artificial		
	<220>			
25	<223>	Descripción de secuencia artificial: Sonda sintética		
	<220>			
	<223>	AYINHA8ACM01		
30	<400>	373		
		taggatgtcg gggtgactgc ca		22
35	<210>	374		
	<211>	20		
	<212>	ADN		
	<213>	Secuencia artificial		
	<220>			
40	<223>	Descripción de secuencia artificial: Sonda sintética		
	<220>			
	<223>	AYINHA8ACM02		
45	<400>	374		
		taggatgtcg gggtgactgc		20
50	<210>	375		
	<211>	22		
	<212>	ADN		
	<213>	Secuencia artificial		
	<220>			
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Sonda sintética		
55	<220>			
	<223>	AYINHA8ACM03		
	<400>	375		
		gataggatgt cggggtgact gc		22
60	<210>	376		
	<211>	18		
	<212>	ADN		

	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
5	<223>	Descripción de secuencia artificial: Sonda sintética	
	<220>		
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Sonda sintética	
	<220>		
10	<223>	AYINHA8ACM04	
	<400>	376	
		uaggaugucg gggugacu	18
15	<210>	377	
	<211>	22	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
20	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Sonda sintética	
	<220>		
	<223>	AYINHA8ACM05	
25	<400>	377	
		taggatgtcg gggtgactgc ca	22
30	<210>	378	
	<211>	22	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
35	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Sonda sintética	
	<220>		
	<223>	AYINHA8ACM06	
40	<400>	378	
		taggatgtcg gggtgactgc ca	22
45	<210>	379	
	<211>	22	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
50	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Sonda sintética	
	<220>		
	<223>	AYINHA8ACM07	
	<400>	379	
55		taggatgtcg gggtgactgc ca	22
60	<210>	380	
	<211>	22	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Sonda sintética	

ES 2 784 654 T3

	<220>		
	<223>	AYINHA8ACM08	
	<400>	380	
5		taggatgtcg gggtgactgc ca	22
	<210>	381	
	<211>	22	
	<212>	ADN	
10	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Sonda sintética	
15	<220>		
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Sonda sintética	
	<220>		
	<223>	AYINHA8ACM08a	
20	<400>	381	
		uaggaugucg gggugacugc ca	22
	<210>	382	
25	<211>	22	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
30	<223>	Descripción de secuencia artificial: Sonda sintética	
	<220>		
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Sonda sintética	
35	<220>		
	<223>	AYINHA8ACM08b	
	<400>	382	
		uaggaugucg gggugacugc ca	22
40	<210>	383	
	<211>	22	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
45	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Sonda sintética	
	<220>		
50	<223>	AYINHAR8ACM01	
	<400>	383	
		cgacatccta tcgtctcgcc gc	22
55	<210>	384	
	<211>	21	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
60	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Sonda sintética	
	<220>		
	<223>	AYINHAR8ACM02	

	<400>	384		
		gacatcctat cgtctcgccg c		21
5	<210>	385		
	<211>	20		
	<212>	ADN		
	<213>	Secuencia artificial		
10	<220>			
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Sonda sintética		
	<220>			
	<223>	AYINHAR8ACM03		
15	<400>	385		
		acatcctatc gtctcgccgc		20
	<210>	386		
20	<211>	19		
	<212>	ADN		
	<213>	Secuencia artificial		
	<220>			
25	<223>	Descripción de secuencia artificial: Sonda sintética		
	<220>			
	<223>	AYINHAR8ACM04		
30	<400>	386		
		catcctatcg tctcgccgc		19
	<210>	387		
35	<211>	20		
	<212>	ADN		
	<213>	Secuencia artificial		
	<220>			
40	<223>	Descripción de secuencia artificial: Sonda sintética		
	<220>			
	<223>	AYINHAR8ACM05		
	<400>	387		
45		cgacatccta tctctcgcc		20
	<210>	388		
	<211>	21		
50	<212>	ADN		
	<213>	Secuencia artificial		
	<220>			
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Sonda sintética		
55	<220>			
	<223>	AYINHAR8ACM02a		
	<400>	388		
		gacatcctat cgtctcgccg c		21
60	<210>	389		
	<211>	21		
	<212>	ADN		
	<213>	Secuencia artificial		

	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Sonda sintética	
5	<220>		
	<223>	AYINHAR8ACM02b	
	<400>	389	
		gacatcctat cgtctcgccg c	21
10	<210>	390	
	<211>	21	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
15	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Sonda sintética	
20	<220>		
	<223>	AYINHAR8ACM02c	
	<400>	390	
		gacatcctat cgtctcgccg c	21
25	<210>	391	
	<211>	21	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
30	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Sonda sintética	
35	<220>		
	<223>	AYINHAR8ACM02d	
	<400>	391	
		gacatcctat cgtctcgccg c	21
40	<210>	392	
	<211>	21	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
45	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Sonda sintética	
	<220>		
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Sonda sintética	
50	<220>		
	<223>	AYINHAR8ACM02e	
	<400>	392	
		gacatccuau cgucucgccg c	21
55	<210>	393	
	<211>	21	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
60	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Sonda sintética	
	<220>		

ES 2 784 654 T3

	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Sonda sintética	
	<220>		
	<223>	AYINHAR8ACM02f	
5	<400>	393	
		gacatccuau cgucucgccg c	21
	<210>	394	
10	<211>	21	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
15	<223>	Descripción de secuencia artificial: Sonda sintética	
	<220>		
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Sonda sintética	
20	<220>		
	<223>	AYINHAR8ACM02g	
	<400>	394	
		gacatccuau cgucucgccg c	21
25	<210>	395	
	<211>	21	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
30	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Sonda sintética	
	<220>		
35	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Sonda sintética	
	<220>		
	<223>	AYINHAR8ACM02h	
40	<400>	395	
		gacatccuau cgucucgccg c	21
	<210>	396	
	<211>	22	
45	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
50	<223>	Descripción de secuencia artificial: Sonda sintética	
	<220>		
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Sonda sintética	
	<220>		
55	<223>	JFINHA8ACM08A_1	
	<400>	396	
		uaggaugucg gggugacugc ca	22
60	<210>	397	
	<211>	22	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	

ES 2 784 654 T3

	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Sonda sintética	
5	<220>		
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Sonda sintética	
	<220>		
	<223>	JFINHA8ACM08A_2	
10	<400>	397	
		uaggaugucg gggugacugc ca	22
	<210>	398	
	<211>	22	
15	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Sonda sintética	
20	<220>		
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Sonda sintética	
	<220>		
25	<223>	JFINHA8ACM08B_1	
	<400>	398	
		uaggaugucg gggugacugc ca	22
30	<210>	399	
	<211>	22	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
35	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Sonda sintética	
	<220>		
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Sonda sintética	
40	<220>		
	<223>	JFINHA8ACM08B_2	
	<400>	399	
45		uaggaugucg gggugacugc ca	22
	<210>	400	
	<211>	20	
	<212>	ADN	
50	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Sonda sintética	
55	<220>		
	<223>	AYINHA8ACM01	
	<400>	400	
		taggctgtcg gggtgactgc	20
60	<210>	401	
	<211>	20	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	

	<220>			
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Sonda sintética		
5	<220>			
	<223>	AYINHA8ACM02		
	<400>	401		
		taggctgtcg gggtgactgc		20
10	<210>	402		
	<211>	22		
	<212>	ADN		
	<213>	Secuencia artificial		
15	<220>			
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Sonda sintética		
20	<220>			
	<223>	AYINHA8ACM03		
	<400>	402		
		gataggctgt cggggtgact gc		22
25	<210>	403		
	<211>	21		
	<212>	ADN		
	<213>	Secuencia artificial		
30	<220>			
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Sonda sintética		
35	<220>			
	<223>	AYINHA8ACM04		
	<400>	403		
		ataggctgtc ggggtgactg c		21
40	<210>	404		
	<211>	19		
	<212>	ADN		
	<213>	Secuencia artificial		
45	<220>			
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Sonda sintética		
50	<220>			
	<223>	AYINHA8ACM05		
	<400>	404		
		aggctgtcgg ggtgactgc		19
55	<210>	405		
	<211>	22		
	<212>	ADN		
	<213>	Secuencia artificial		
60	<220>			
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Sonda sintética		
	<220>			
	<223>	AYINHAR8CCM01		

	<400>	405		
		cgacagccta tcgtctcgcc gc		22
5	<210>	406		
	<211>	21		
	<212>	ADN		
	<213>	Secuencia artificial		
	<220>			
10	<223>	Descripción de secuencia artificial: Sonda sintética		
	<220>			
	<223>	AYINHAR8CCM02		
15	<400>	406		
		gacagcctat cgtctcgccg c		21
	<210>	407		
	<211>	20		
20	<212>	ADN		
	<213>	Secuencia artificial		
	<220>			
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Sonda sintética		
25	<220>			
	<223>	AYINHAR8CCM03		
	<400>	407		
30		acagcctatc gtctcgccgc		20
	<210>	408		
	<211>	19		
	<212>	ADN		
35	<213>	Secuencia artificial		
	<220>			
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Sonda sintética		
40	<220>			
	<223>	AYINHAR8CCM04		
	<400>	408		
45		cagcctatcg tctcgccgc		19
	<210>	409		
	<211>	20		
	<212>	ADN		
	<213>	Secuencia artificial		
50	<220>			
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Sonda sintética		
	<220>			
55	<223>	AYINHAR8CCM05		
	<400>	409		
		cgacagccta tcgtctcgcc		20
60	<210>	410		
	<211>	18		
	<212>	ADN		
	<213>	Secuencia artificial		

ES 2 784 654 T3

	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Cebador directo sintético	
5	<220>		
	<223>	AYKATG003	
	<400>	410	
		gcggtcacac tttcggtg	18
10	<210>	411	
	<211>	16	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
15	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Cebador inverso sintético	
	<220>		
20	<223>	AYKATG002	
	<400>	411	
		cttggcgggtg tattgc	16
25	<210>	412	
	<211>	20	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
30	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Cebador directo sintético	
	<220>		
	<223>	AYINHA001	
35	<400>	412	
		gaagtgtgct gagtacacc	20
40	<210>	413	
	<211>	18	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
45	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Cebador inverso sintético	
	<220>		
	<223>	AYINHA002	
50	<400>	413	
		ggactgaacg ggatacga	18
	<210>	414	
	<211>	266	
55	<212>	ADN	
	<213>	Mycobacterium tuberculosis	
	<220>		
	<223>	Amplicón WT de katG	
60	<400>	414	

ES 2 784 654 T3

	gcggtcacac tttcggtaag acccatggcg ccggcccggc cgatctggtc ggccccgaac	60
	ccgaggctgc tccgctggag cagatgggct tgggctggaa gagctcgtat ggcaccggaa	120
	ccgtaagga cgcgatcacc agcggcatcg aggtcgtatg gacgaacacc ccgacgaaat	180
	gggacaacag tttcctcgag atcctgtacg gctacgagtg ggagctgacg aagagccctg	240
	ctggcgcttg gcaatacacc gccaaag	266
	<210> 415	
	<211> 191	
5	<212> ADN	
	<213> Mycobacterium tuberculosis	
	<220>	
10	<223> Amplicón WT de inhA	
	<400> 415	
	gaagtgtgct gagtacacc gacaaacgtc acgagcgtaa cccagtgcg aaagttcccg	60
	ccggaaatcg cagccacggt acgctcgtgg acataccgat ttcggcccgg ccgcggcgag	120
	acgataggtt gtcgggggtga ctgccacagc cactgaaggg gccaaacccc cattcgtatc	180
	ccgttcagtc c	191
	<210> 416	
15	<211> 184	
	<212> ADN	
	<213> Mycobacterium tuberculosis	
	<220>	
20	<223> Amplicón RIF WT	
	<400> 416	
	ggacgtggag gcgatcacac cgcagacggt gatcaacatc cggccggtgg tcgccgcgat	60
	caaggagttc ttcggcacca gccagctgag ccaattcatg gaccagaaca acccgctgtc	120
	ggggttgacc cacaagcgcc gactgtcggc gctggggccc ggcggtctgt cacgtgagcg	180
	tgcc	184
25	<210> 417	
	<211> 184	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
30	<220>	
	<223> Descripción de secuencia artificial: Polinucleótido sintético	
	<220>	
35	<223> Amplicón RIF MT03	
	<400> 417	
	ggacgtggag gcgatcacac cgcagacggt gatcaacatc cggccggtgg tcgccgcgat	60
	caaggagttc ttcggcacca gccagccgag ccaattcatg gaccagaaca acccgctgtc	120
	ggggttgacc gacaagcgcc gactgtcggc gcctggggccc ggcggtctgt cacgtgagcg	180
	tgcc	184

ES 2 784 654 T3

<210> 418
 <211> 184
 <212> ADN
 5 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de secuencia artificial: Polinucleótido sintético

 10 <220>
 <223> Amplificación de RIF MT04

 <400> 418
 ggacgtggag gcgatcacac cgcagacggt gatcaacatc cggccggtgg tcgccgcat 60
 caaggagttc ttcggcagca gccagctgag ccaattcatg gtccagaaca acccgctgtc 120
 gggggtgacc aacaagcgcc gactgtcggc gctgggggtcc ggcggtctgt cacgtgagcg 180
 tgcc 184

 15 <210> 419
 <211> 184
 <212> ADN
 20 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de secuencia artificial: Polinucleótido sintético

 <220>
 25 <223> Amplificación de RIF MT05

 <400> 419
 ggacgtggag gcgatcacac cgcagacggt gatcaacatc cggccggtgg tcgccgcat 60
 caaggagttc ttcggcgcca gccagctgag ccaattcatg taccagaaca acccgctgtc 120
 gggggtgacc cgcaagcgcc gactgtcggc gctggggcac ggcggtctgt cacgtgagcg 180
 tgcc 184

 30 <210> 420
 <211> 184
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 35 <220>
 <223> Descripción de secuencia artificial: Polinucleótido sintético

 <220>
 <223> Amplificación de RIF MT06

 40 <400> 420
 ggacgtggag gcgatcacac cgcagacggt gatcaacatc cggccggtgg tcgccgcat 60
 caaggagttc ttcggcccca gccagctgag ccaattcatg gaccagaaca acccgctgtc 120
 gggggtgacc tacaagcgcc gactgtcggc gccggggccc ggcggtctgt cacgtgagcg 180
 tgcc 184

 <210> 421
 45 <211> 184

ES 2 784 654 T3

<212> ADN
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> Descripción de secuencia artificial: Polinucleótido sintético

<220>
 <223> Amplicón de RIF MT07

10 <400> 421
 ggacgtggag gcgatcacac cgcagacgtt gatcaacatc cggccggtgg tcgcccgcat 60
 caaggagttc ttcggcacca gccagcggag ccaattcatg gaccagaaca acccgctgtc 120
 gggggttgacc ctcaagcgcc gactgtcggc gctggggccc ggcggtcctgt cacgtgagcg 180
 tgcc 184

<210> 422
 <211> 184
 15 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de secuencia artificial: Polinucleótido sintético

20 <220>
 <223> Amplicón de RIF MT08

<400> 422
 ggacgtggag gcgatcacac cgcagacgtt gatcaacatc cggccggtgg tcgcccgcat 60
 caaggagttc ttcggcacca gccagctgag cctattcatg gaccagaaca acccgctgca 120
 gggggttgacc cacaagcgcc gactggtggc gctggggccc ggcggtctgt cacgtgagcg 180
 25 tgcc 184

<210> 423
 <211> 184
 <212> ADN
 30 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de secuencia artificial: Polinucleótido sintético

35 <220>
 <223> Amplicón de RIF MT09

<400> 423
 ggacgtggag gcgatcacac cgcatacgtt gatcaacatc cggccggtgg tcgcccgcat 60
 caaggagtcc ttcggcacca gccagctgag caaattcatg gaccagaaca acccgctggt 120
 gggggttgacc cacaagcgcc gactgtgggc gctggggccc ggcggtctgt cacgtgagcg 180
 40 tgcc 184

<210> 424
 <211> 184
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 45

ES 2 784 654 T3

	<220>			
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Polinucleótido sintético		
	<220>			
5	<223>	Amplicón de RIF MT10		
	<400>	424		
		ggacgtggag gcgatcacac cgagacggt gatcaacatc cggccggtgg tgcgccgat	60	
		caaggagtta ttcggcacca gccagctgag cccattcatg gaccagaaca acccgctgtg	120	
		ggggttgacc cacaagcgcc gactgtttgc gctggggccc ggcggtctgt cacgtgagcg	180	
		tgcc	184	
10	<210>	425		
	<211>	191		
	<212>	ADN		
	<213>	Mycobacterium tuberculosis		
15	<220>			
	<223>	Amplicón WT_INHA		
	<400>	425		
		gaagtgtgct gagtcacacc gacaaacgtc acgagcgtaa cccagtgcg aaagttcccg	60	
		ccggaaatcg cagccacgtt acgctcgtgg acataccgat ttcggcccgg ccgcggcgag	120	
		acgataggtt gtcgggggtga ctgccacagc cactgaaggg gccaaacccc cattcgtatc	180	
		ccgttcagtc c	191	
20	<210>	426		
	<211>	191		
	<212>	ADN		
	<213>	Secuencia artificial		
25	<220>			
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Polinucleótido sintético		
30	<220>			
	<223>	Amplicón MT_INHA02		
	<400>	426		
		gaagtgtgct gagtcacacc gacaaacgtc acgagcgtaa cccagtgcg aaagttcccg	60	
		ccggaaatcg cagccacgtt acgctcgtgg acataccgat ttcggcccgg ccgcggcgag	120	
		atgataggtt gtcgggggtga ctgccacagc cactgaaggg gccaaacccc cattcgtatc	180	
		ccgttcagtc c	191	
35	<210>	427		
	<211>	191		
	<212>	ADN		
	<213>	Secuencia artificial		
40	<220>			
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Polinucleótido sintético		
45	<220>			
	<223>	Amplicón MT_INHA03		

ES 2 784 654 T3

	<400>	427	gaagtgtgct gagtcacacc gacaaacgtc acgagcgtaa cccagtgcg aaagttcccg	60
			ccggaaatcg cagccacgtt acgctcgtgg acataccgat ttcggcccg cgcggcgag	120
			acgataggta gtcgggggtga ctgccacagc cactgaaggg gccaaacccc cattcgtatc	180
			ccgttcagtc c	191
5	<210>	428		
	<211>	191		
	<212>	ADN		
	<213>	Secuencia artificial		
	<220>			
10	<223>	Descripción de secuencia artificial: Polinucleótido sintético		
	<220>			
	<223>	Amplicón MT_INHA04		
15	<400>	428	gaagtgtgct gagtcacacc gacaaacgtc acgagcgtaa cccagtgcg aaagttcccg	60
			ccggaaatcg cagccacgtt acgctcgtgg acataccgat ttcggcccg cgcggcgag	120
			acgataggtc gtcgggggtga ctgccacagc cactgaaggg gccaaacccc cattcgtatc	180
			ccgttcagtc c	191
	<210>	429		
	<211>	266		
20	<212>	ADN		
	<213>	Mycobacterium tuberculosis		
	<220>			
25	<223>	Amplicón WT_KATG01		
	<400>	429	gcggtcacac tttcggtaag acccatggcg ccggcccggc cgatctggtc ggccccgaac	60
			ccgaggetgc tccgctggag cagatgggct tgggctggaa gagctcgtat ggcaccggaa	120
			ccggtaagga cgcgatcacc agcggcatcg aggtcgtatg gacgaacacc ccgacgaaat	180
			gggacaacag tttcctcgag atcctgtacg gctacgagtg ggagctgacg aagagccctg	240
			ctggcgcttg gcaatacacc gccaaag	266
30	<210>	430		
	<211>	266		
	<212>	ADN		
	<213>	Secuencia artificial		
	<220>			
35	<223>	Descripción de secuencia artificial: Polinucleótido sintético		
	<220>			
	<223>	Amplicón MT_KATG02		
40	<400>	430		

ES 2 784 654 T3

	gcggtcacac tttcggtaag acccatggcg ccggcccggc cgatctggtc ggccccgaac	60
	ccgaggctgc tccgctggag cagatgggct tgggctggaa gagctcgtat ggcaccggaa	120
	ccgtaagga cgcgatcacc atcggcatcg aggtcgtatg gacgaacacc ccgacgaaat	180
	gggacaacag tttcctcgag atcctgtacg gctacgagtg ggagctgacg aagagccctg	240
	ctggcgcttg gcaatacacc gccaaag	266
	<210> 431	
	<211> 266	
5	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
10	<223> Descripción de secuencia artificial: Polinucleótido sintético	
	<220>	
	<223> Ampliación MT_KATG03	
	<400> 431	
	gcggtcacac tttcggtaag acccatggcg ccggcccggc cgatctggtc ggccccgaac	60
	ccgaggctgc tccgctggag cagatgggct tgggctggaa gagctcgtat ggcaccggaa	120
	ccgtaagga cgcgatcacc aacggcatcg aggtcgtatg gacgaacacc ccgacgaaat	180
	gggacaacag tttcctcgag atcctgtacg gctacgagtg ggagctgacg aagagccctg	240
15	ctggcgcttg gcaatacacc gccaaag	266
	<210> 432	
	<211> 266	
20	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Descripción de secuencia artificial: Polinucleótido sintético	
25	<220>	
	<223> Ampliación MT_KATG04	
	<400> 432	
	gcggtcacac tttcggtaag acccatggcg ccggcccggc cgatctggtc ggccccgaac	60
	ccgaggctgc tccgctggag cagatgggct tgggctggaa gagctcgtat ggcaccggaa	120
	ccgtaagga cgcgatcacc accggcatcg aggtcgtatg gacgaacacc ccgacgaaat	180
	gggacaacag tttcctcgag atcctgtacg gctacgagtg ggagctgacg aagagccctg	240
30	ctggcgcttg gcaatacacc gccaaag	266
	<210> 433	
	<211> 266	
	<212> ADN	
35	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Descripción de secuencia artificial: Polinucleótido sintético	
	<220>	

ES 2 784 654 T3

	<223>	Amplicón MT_KATG05	
	<400>	433	
		gcggtcacac tttcggtaag acccatggcg ccggcccggc cgatctggtc ggccccgaac	60
		ccgaggctgc tccgctggag cagatgggct tgggctggaa gagctcgtat ggcaccggaa	120
		ccggtaagga cgcgatcacc acaggcatcg aggtcgtatg gacgaacacc ccgacgaaat	180
		gggacaacag tttcctcgag atcctgtacg gctacgagtg ggagctgacg aagagccctg	240
5		ctggcgcttg gcaatacacc gccaag	266
	<210>	434	
	<211>	18	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
10	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Sonda sintética	
	<220>		
15	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Sonda sintética	
	<220>		
	<223>	RM315N2B	
20	<400>	434	
		caacgcaucg aggucgua	18
	<210>	435	
	<211>	21	
25	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Sonda sintética	
30	<220>		
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Sonda sintética	
	<220>		
35	<223>	RM315T2	
	<400>	435	
		accacaggca tcgaggtcgt a	21
40	<210>	436	
	<211>	17	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
45	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Sonda sintética	
	<220>		
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Sonda sintética	
50	<220>		
	<223>	RMINHA8C4BB	
	<400>	436	
55		acagccuauc gucucgc	17

ES 2 784 654 T3

	<210>	437	
	<211>	18	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
5	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Sonda sintética	
	<220>		
10	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Sonda sintética	
	<220>		
	<223>	AYRPO3526RFM11	
15	<400>	437	
		cttgcgggtc aaccccga	18
	<210>	438	
	<211>	22	
20	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
	<220>		
	<223>	Descripción de secuencia artificial: Sonda sintética	
25	<220>		
	<223>	Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Sonda sintética	
	<220>		
30	<223>	RM_NEW526N11B3	
	<400>	438	
		ttgttggtca aacccgacgg gg	22

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para detectar *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) resistente a la rifampicina (MTB-RIF) y/o MTB resistente a la isoniazida (MTB-INH) en una muestra, comprendiendo el procedimiento un ensayo de reacción en cadena de la polimerasa ultrarrápida múltiple que comprende:
- realizar una etapa de amplificación que comprende poner en contacto la muestra con al menos un conjunto de cebadores para *rpoB*, un conjunto de cebadores para *inhA* y un conjunto de cebadores para *katG* para producir uno o más productos de amplificación si algún ácido nucleico diana de *rpoB*, *inhA* y *katG* está presente en la muestra;
 - realizar una etapa de hibridación que comprende poner en contacto dicho uno o más productos de amplificación con una pluralidad de sondas detectables para *rpoB*, una pluralidad de sondas detectables para *inhA* y una pluralidad de sondas detectables para *katG*, que comprenden al menos:
 - 17 sondas para *rpoB* para la detección de uno o más de los 17 polimorfismos mononucleotídicos SNP que confieren resistencia a la rifampicina a MTB;
 - 3 sondas para *inhA* para la detección de uno o más de los 3 SNP que confieren resistencia a la isoniazida a MTB; y
 - 4 sondas para *katG* para la detección de uno o más de los 4 SNP que confieren resistencia a la isoniazida a MTB; y
- detectar la presencia o ausencia de dichos uno o más productos de amplificación, en el que la presencia de dichos uno o más productos de amplificación es indicativa de la presencia de MTB-RIF y/o MTB-INH en la muestra y en el que la ausencia de dichos uno o más productos de amplificación es indicativa de la ausencia de MTB-RIF y/o MTB-INH en la muestra;
- en el que dicha pluralidad de sondas para *rpoB* comprende sondas de hidrólisis para la detección de cada uno de los 17 SNP que confieren resistencia a la rifampicina a MTB, que comprenden *rpoB* 531L, *rpoB* 531W, *rpoB* 526L, *rpoB* 526Y, *rpoB* 526D, *rpoB* 526N, *rpoB* 513L, *rpoB* 513K, *rpoB* 513P, *rpoB* 522L, *rpoB* 522Q, *rpoB* 522W, *rpoB* 516V, *rpoB* 516Y, *rpoB* 533P, *rpoB* 511P y *rpoB* 526R;
- en el que dicha pluralidad de sondas para *inhA* comprende sondas de hidrólisis para la detección de cada uno de los 3 SNP que confieren resistencia a la isoniazida a MTB, que comprenden *inhA*-15T, *inhA*-8A e *inhA*-8C;
- en el que dicha pluralidad de sondas para *katG* comprende sondas de hidrólisis para la detección de cada uno de los 4 SNP que confieren resistencia a la isoniazida a MTB, que comprenden *katG* 315I, *katG* 315N, *katG* 315T y *katG* 315T2; y
- en el que:
- las sondas para *rpoB* comprenden una secuencia de ácido nucleico seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 1-289 y 437-438, o un complemento de las mismas;
 - las sondas para *inhA* comprenden una secuencia de ácido nucleico seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 344-409 y 436, o un complemento de las mismas; y
 - las sondas para *katG* comprenden una secuencia de ácido nucleico seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 290-343 y 434-435, o un complemento de las mismas.
2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que cada una de la pluralidad de sondas detectables para *rpoB*, *inhA* y *katG* se marca con un resto fluorescente donador y un resto fluorescente aceptador correspondiente;
- en el que la etapa de detección comprende detectar la presencia o ausencia de transferencia de energía por resonancia de fluorescencia (FRET) entre el resto fluorescente donador y el resto fluorescente aceptador de una o más de las sondas para *rpoB*, *inhA* y *katG*,
- en el que la presencia o ausencia de emisión de fluorescencia es indicativa de la presencia o ausencia de MTB-RIF y/o MTB-INH en la muestra.
3. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que dicha amplificación emplea una enzima polimerasa que tiene actividad nucleasa 5' a 3'.
4. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 2 y 3, en el que dichos restos fluorescentes donador y aceptador están a no más de 8 nucleótidos entre sí en dicha sonda.

5. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, en el que dicho resto fluorescente aceptador es un extintor.
- 5 6. Un kit para detectar un ácido nucleico de *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) resistente a la rifampicina (MTB-RIF) y/o MTB resistente a la isoniazida (MTB-INH), que comprende:
- una pluralidad de conjuntos de cebadores para *rpoB*, *inhA* y *katG* específicos para la amplificación de dianas génicas de *rpoB*, *inhA* y *katG*; y
 - 10 - una pluralidad de sondas detectables para *rpoB*, *inhA* y *katG* específicas para la detección de productos de amplificación de *rpoB*, *inhA* y *katG*, que comprenden:
 - 17 sondas para *rpoB* para la detección de uno o más de los 17 SNP que confieren resistencia a la rifampicina a MTB;
 - 15 - 3 sondas para *inhA* para la detección de uno o más de los 3 SNP que confieren resistencia a la isoniazida a MTB; y
 - 4 sondas para *katG* para la detección de uno o más de los 4 SNP que confieren resistencia a la isoniazida a MTB;
 - 20 en el que dicha pluralidad de sondas para *rpoB* comprende sondas de hidrólisis para la detección de cada uno de los 17 SNP que confieren resistencia a la rifampicina a MTB, que comprenden *rpoB* 531L, *rpoB* 531W, *rpoB* 526L, *rpoB* 526Y, *rpoB* 526D, *rpoB* 526N, *rpoB* 513L, *rpoB* 513K, *rpoB* 513P, *rpoB* 522L, *rpoB* 522Q, *rpoB* 522W, *rpoB* 516V, *rpoB* 516Y, *rpoB* 533P, *rpoB* 511P y *rpoB* 526R;
 - 25 en el que dicha pluralidad de sondas para *inhA* comprende sondas de hidrólisis para la detección de cada uno de los 3 SNP que confieren resistencia a la isoniazida a MTB, que comprenden *inhA*-15T, *inhA*-8A e *inhA*-8C;
 - en el que dicha pluralidad de sondas para *katG* comprende sondas de hidrólisis para la detección de cada uno de los 4 SNP que confieren resistencia a la isoniazida a MTB, que comprenden *katG* 315I, *katG* 315N, *katG* 315T y *katG* 315T2; y
 - 30 en el que:
 - las sondas para *rpoB* comprenden una secuencia de ácido nucleico seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 1-289 y 437-438, o un complemento de las mismas;
 - 35 - las sondas para *inhA* comprenden una secuencia de ácido nucleico seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 344-409 y 436, o un complemento de las mismas; y
 - 40 - las sondas para *katG* comprenden una secuencia de ácido nucleico seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 290-343 y 434-435, o un complemento de las mismas.
7. El kit de la reivindicación 6, en el que cada sonda de dicha pluralidad de sondas detectables para *rpoB*, *inhA* y *katG* comprende un resto fluorescente donador y un resto fluorescente aceptador correspondiente.
- 45 8. El kit de la reivindicación 7, en el que el resto fluorescente aceptador es un extintor.
9. El kit de una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, que comprende además nucleósidos trifosfato, ácido nucleico polimerasa y tampones necesarios para la función de la ácido nucleico polimerasa.
- 50 10. Una sonda oligonucleotídica que comprende una secuencia de ácido nucleico seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 1-409 y 434-438, o un complemento de la misma y que comprende además uno o más marcadores detectables.
- 55 11. El oligonucleótido de la reivindicación 10, en el que el oligonucleótido comprende al menos un nucleótido modificado.
12. El oligonucleótido de una cualquiera de las reivindicaciones 10 y 11, en el que el oligonucleótido comprende al menos una variación conservativamente modificada.
- 60 13. El oligonucleótido de una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, en la que el oligonucleótido tiene 40 o menos nucleótidos.
14. El oligonucleótido de una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 13, en el que el oligonucleótido comprende al menos un resto marcador y/o al menos un resto extintor.
- 65

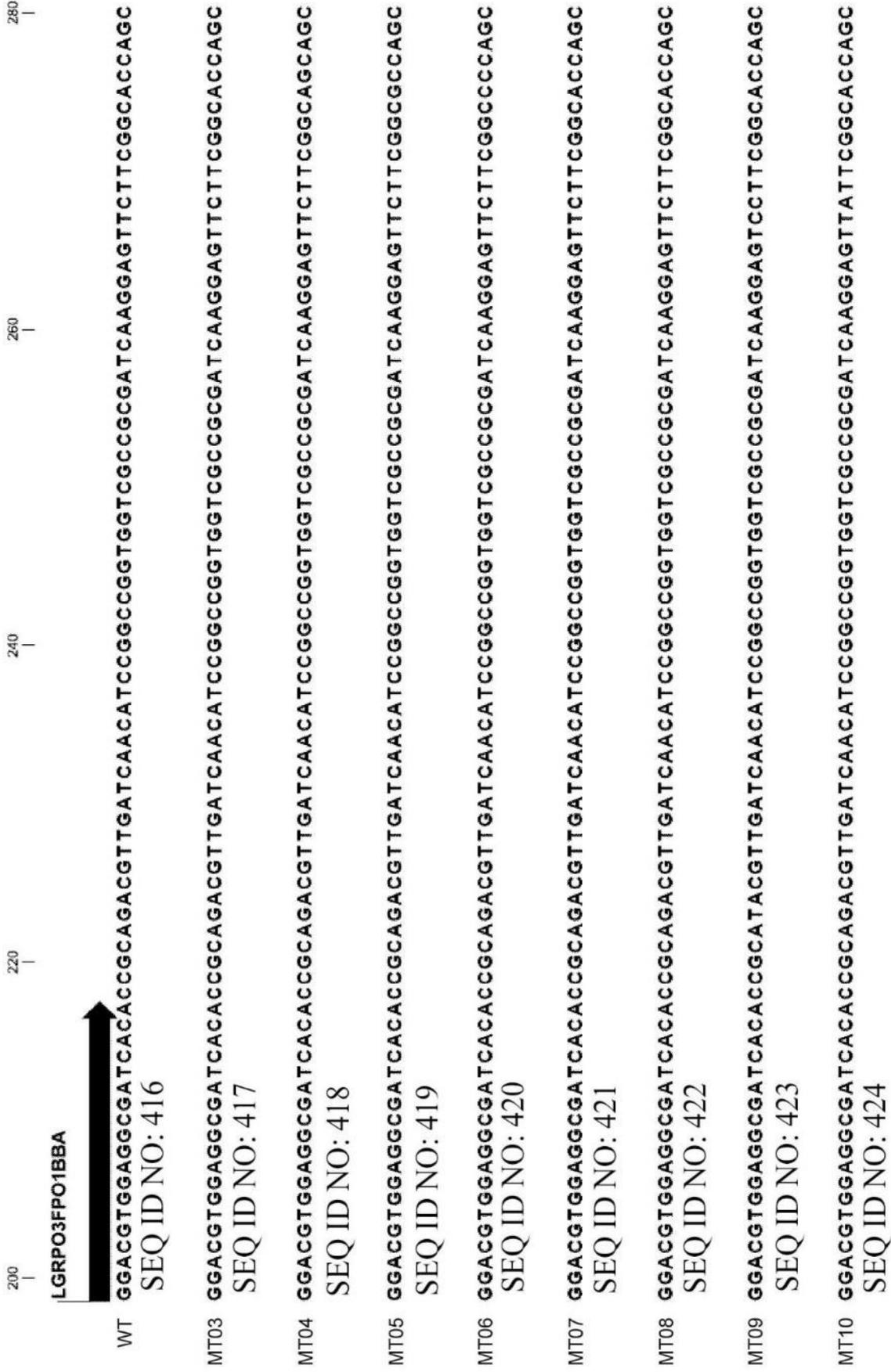


FIG 1A

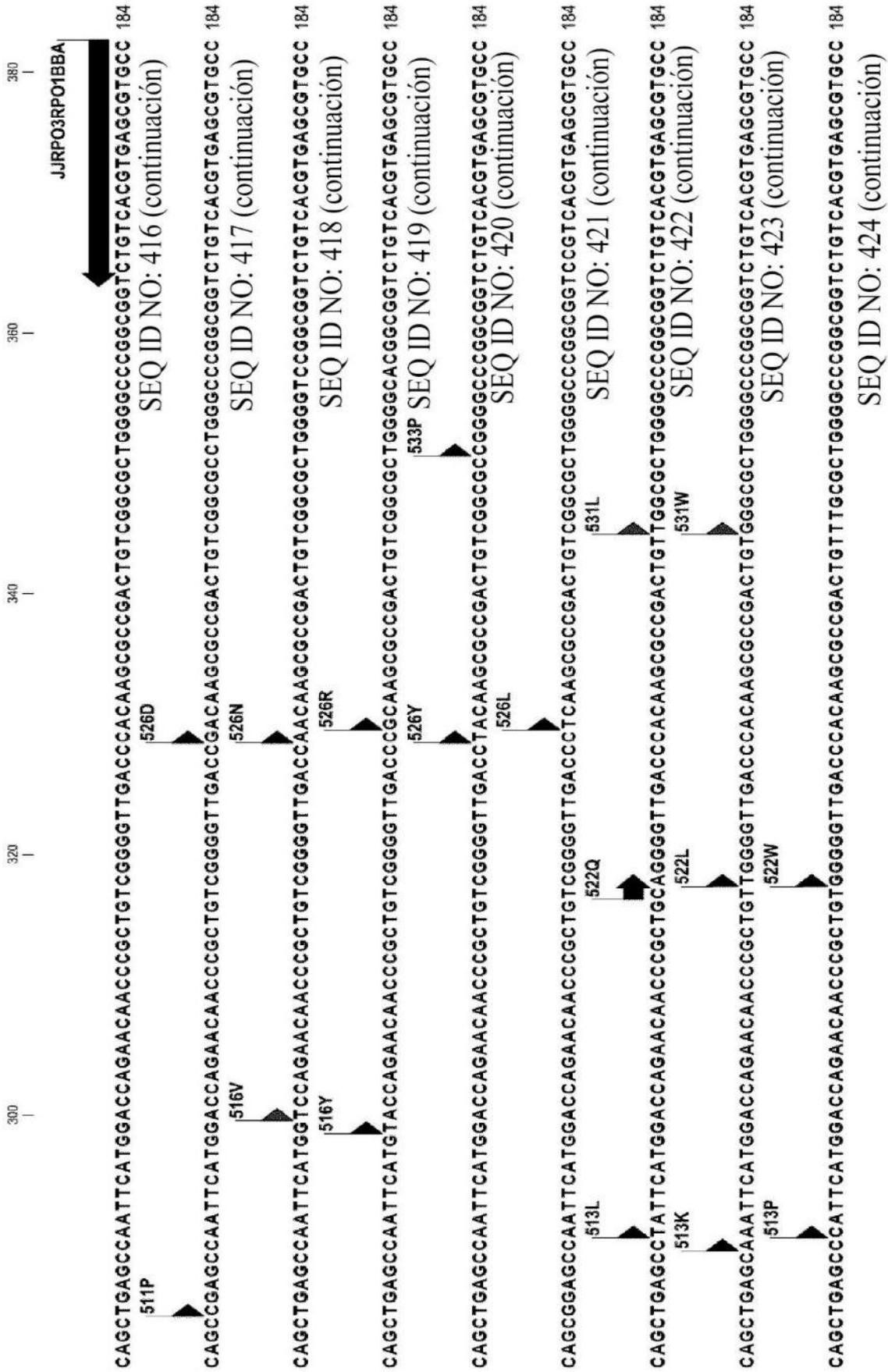


FIG 1B

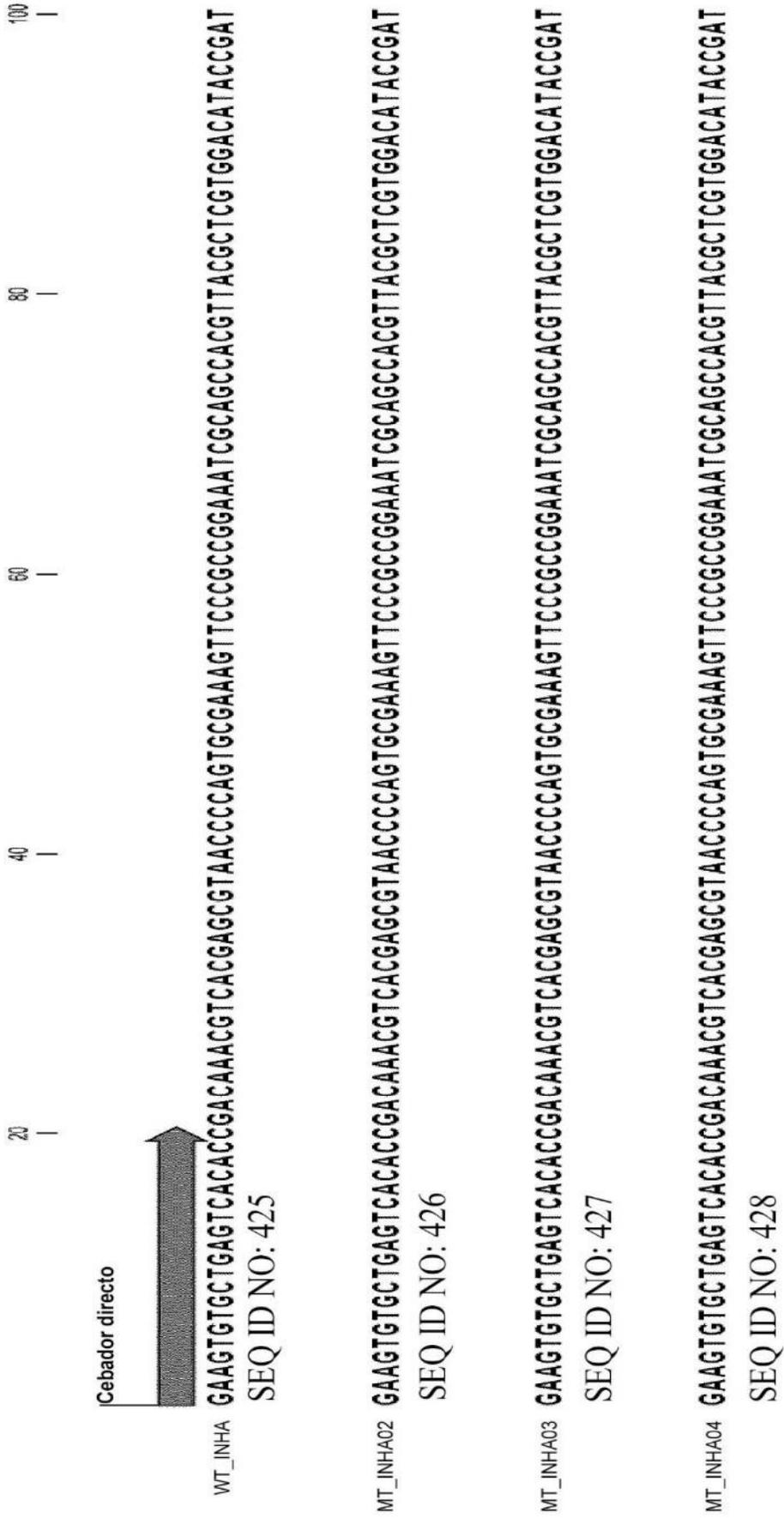


Fig. 2A

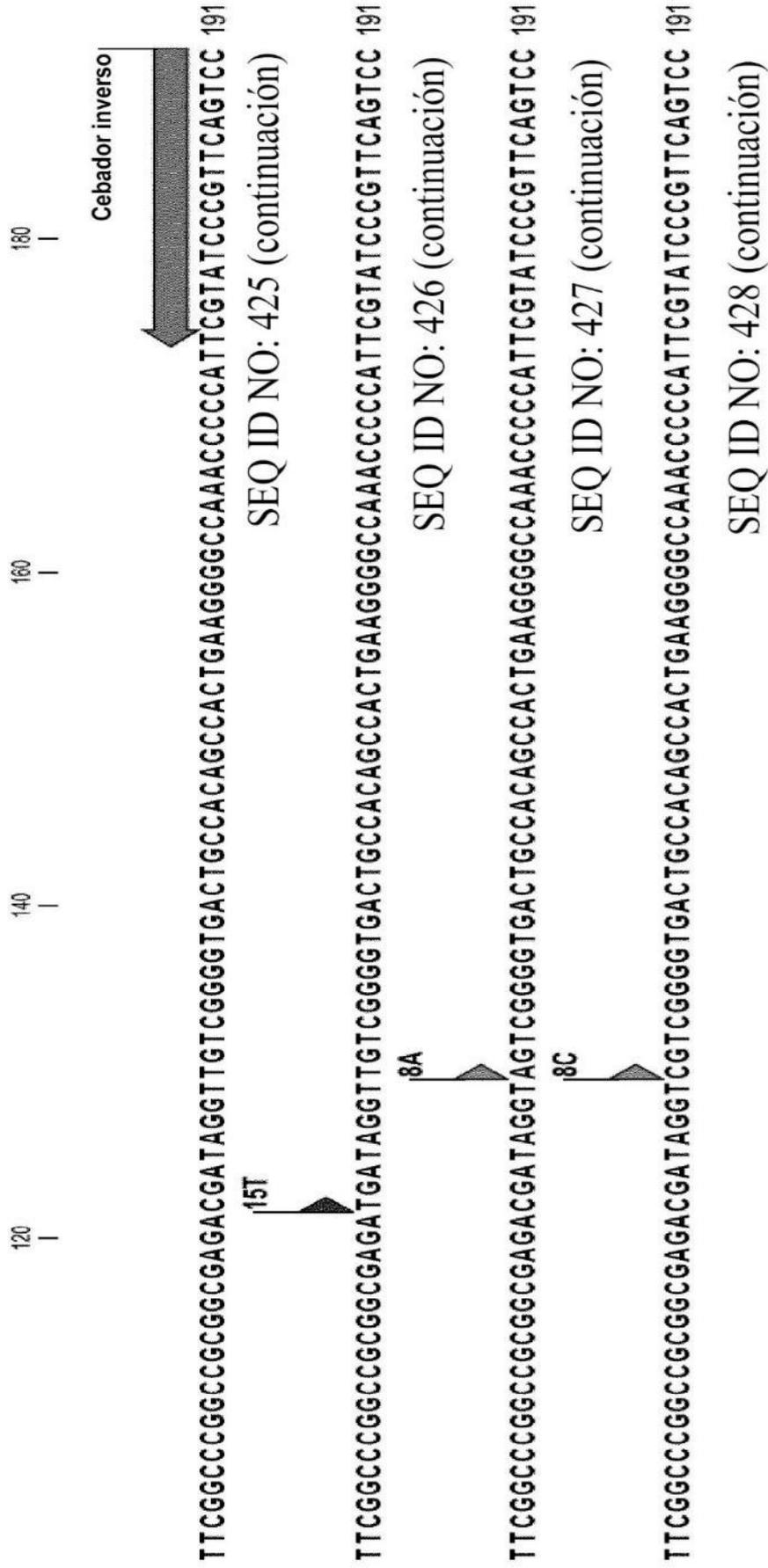


FIG. 2B

20 | 40 | 60 | 80 | 100 | 120 | 140 |

Cebador directo



GCGGTCACACTTCGGTAAGACCCATGGCGCGGGCCGGCCGATCTGGTGGGCCCGAACCCGAGGCTGCTCCGCTGGAGCAGATGGGCTTGGGCTGGACAGCTCGTATGGCACCCGGAACCGGTAAGGACGGGATCACC

SEQ ID NO: 429

GCGGTCACACTTCGGTAAGACCCATGGCGCGGGCCGGCCGATCTGGTGGGCCCGAACCCGAGGCTGCTCCGCTGGAGCAGATGGGCTTGGGCTGGACAGCTCGTATGGCACCCGGAACCGGTAAGGACGGGATCACC

SEQ ID NO: 430

GCGGTCACACTTCGGTAAGACCCATGGCGCGGGCCGGCCGATCTGGTGGGCCCGAACCCGAGGCTGCTCCGCTGGAGCAGATGGGCTTGGGCTGGACAGCTCGTATGGCACCCGGAACCGGTAAGGACGGGATCACC

SEQ ID NO: 431

GCGGTCACACTTCGGTAAGACCCATGGCGCGGGCCGGCCGATCTGGTGGGCCCGAACCCGAGGCTGCTCCGCTGGAGCAGATGGGCTTGGGCTGGACAGCTCGTATGGCACCCGGAACCGGTAAGGACGGGATCACC

SEQ ID NO: 432

GCGGTCACACTTCGGTAAGACCCATGGCGCGGGCCGGCCGATCTGGTGGGCCCGAACCCGAGGCTGCTCCGCTGGAGCAGATGGGCTTGGGCTGGACAGCTCGTATGGCACCCGGAACCGGTAAGGACGGGATCACC

SEQ ID NO: 433

FIG. 3A

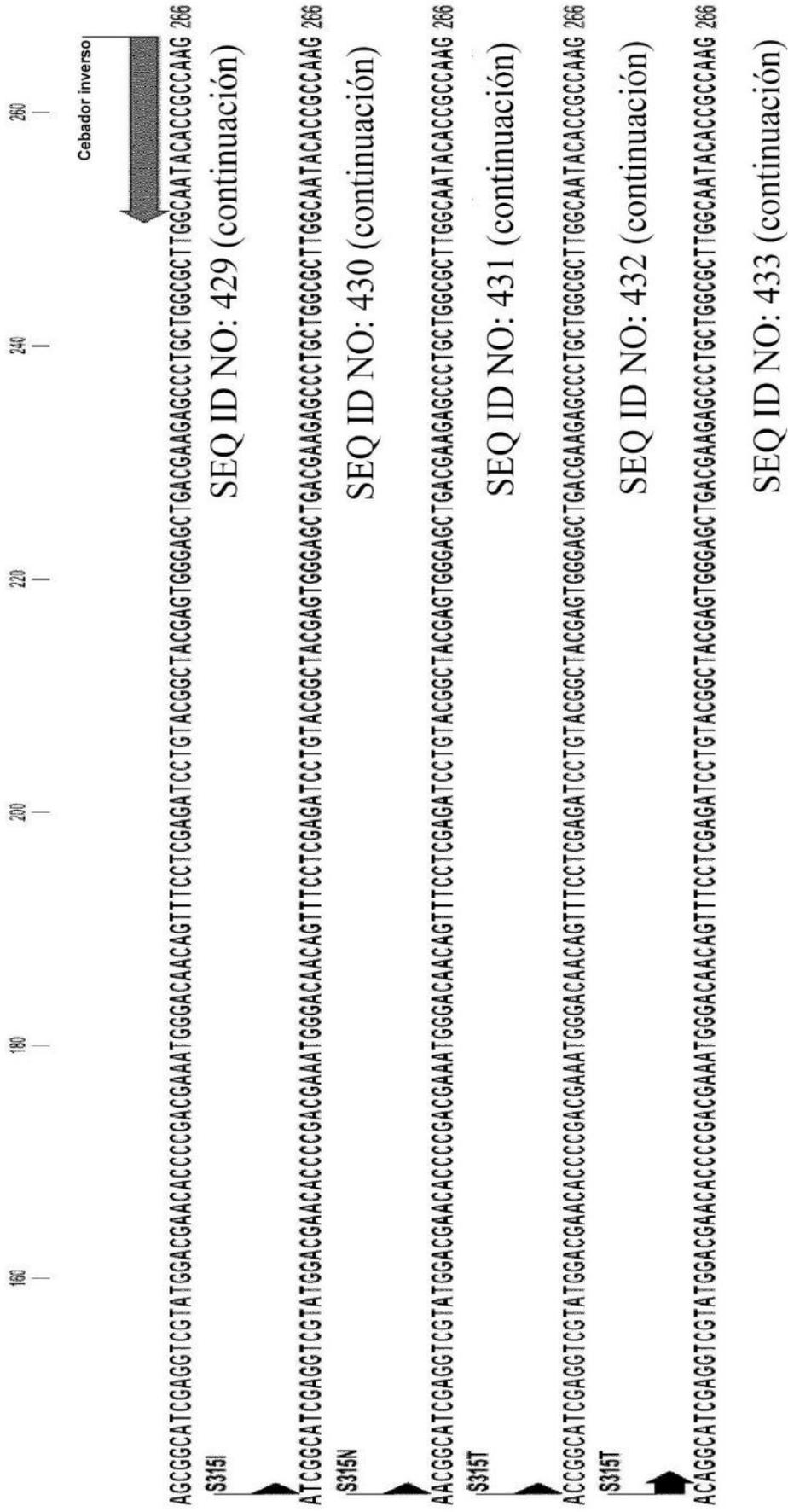


FIG. 3B

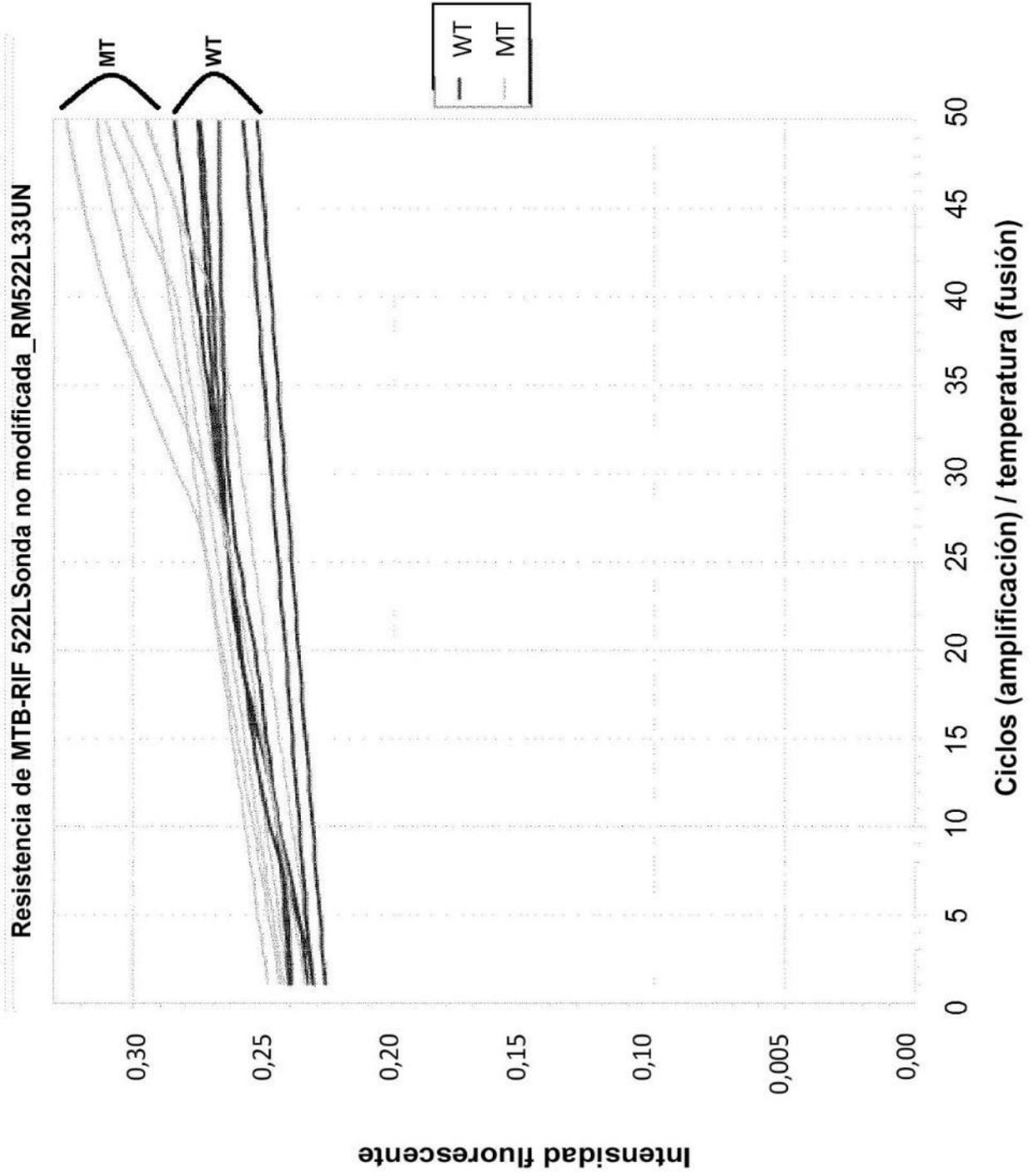


FIG. 4A

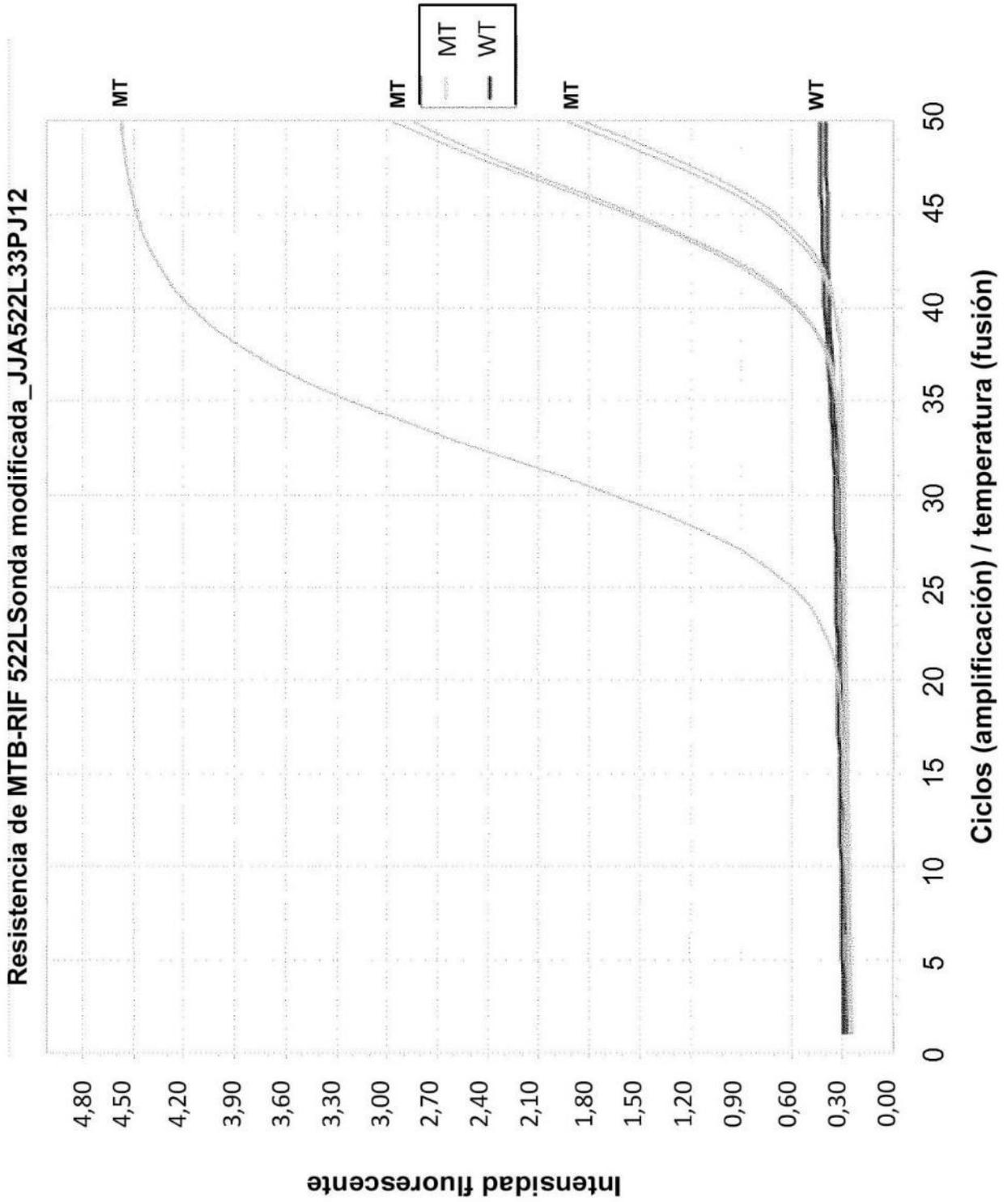


FIG. 4B