(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 818 236**

(51) Int. CI.:

C12N 15/113 (2010.01)
C12N 15/11 (2006.01)
A61K 31/713 (2006.01)
A61K 48/00 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
C12Q 1/68 (2008.01)
C07H 21/02 (2006.01)
C07H 21/04 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.04.2015 PCT/US2015/023934**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **08.10.2015 WO15153800**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.04.2015 E 15773965 (7)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.06.2020 EP 3126499**

(54) Título: **Composiciones para modular la expresión de SOD-1**

(30) Prioridad:

01.04.2014 US 201461973803 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
09.04.2021

(73) Titular/es:

BIOGEN MA INC. (100.0%)
225 Binney Street
Cambridge, MA 02142, US

(72) Inventor/es:

SWAYZE, ERIC E.;
COLE, TRACY;
KORDASIEWICZ, HOLLY;
FREIER, SUSAN M.;
CONDON, THOMAS P.;
WANCEWICZ, EDWARD;
LOCKHART, TRISHA;
VICKERS, TIMOTHY y
SINGH, PRIYAM

(74) Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

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 para modular la expresión de SOD-1

Campo

Se describen composiciones y procedimientos para reducir la expresión de ARNm de superóxido dismutasa 1 soluble (SOD-1) y proteína en un animal. Tales procedimientos son útiles para tratar, prevenir o mejorar enfermedades neurodegenerativas, incluida la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) al inhibir la expresión de SOD-1 en un animal.

Antecedentes

La enzima soluble SOD-1 (también conocida como Cu/Zn superóxido dismutasa) es una de las superóxido dismutasas que proporcionan defensa contra el daño oxidativo de las biomoléculas catalizando la dismutación de superóxido en peróxido de hidrógeno (H2O2) (Fridovich, Annu. Rev. Biochem., 1995, 64, 97-112). El anión superóxido (O2-) es un subproducto celular potencialmente dañino producido principalmente por errores de fosforilación oxidativa en las mitocondrias (Turrens, J. Physiol. 2003, 552, 335-344)

Las mutaciones en el gen SOD-1 están asociadas con una forma hereditaria dominante de esclerosis lateral amiotrófica (ELA, también conocida como enfermedad de Lou Gehrig), un trastorno caracterizado por una degeneración selectiva de las neuronas motoras superiores e inferiores (Rowland, N. Engl. J. Med. 2001, 344, 1688-1700). Existe un estrecho vínculo genético entre la ELA familiar y las mutaciones sin sentido en el gen SOD1 (Rosen, Nature, 1993, 362, 59-62). Se cree que la toxicidad de la SOD1 mutante surge de un plegamiento incorrecto inicial (ganancia de función) que reduce la protección nuclear de la enzima activa (pérdida de función en los núcleos), un procedimiento que puede estar involucrado en la patogénesis de la ELA (Sau, Hum. Mol. Genet. 2007, 16, 1604-1618).

La ELA es una enfermedad neurodegenerativa progresiva devastadora que afecta a hasta 30.000 estadounidenses en un momento dado. La degeneración progresiva de las neuronas motoras en la ELA con el tiempo conduce a su muerte. Cuando las neuronas motoras mueren, se pierde la capacidad del cerebro para iniciar y controlar el movimiento muscular. Con la acción muscular voluntaria afectada progresivamente, los pacientes en las últimas etapas de la enfermedad pueden quedar totalmente paralizados.

Actualmente no existen opciones aceptables para tratar tales enfermedades neurodegenerativas. Por lo tanto, es un objetivo en esta invención proporcionar compuestos y composiciones para su uso en el tratamiento de tales enfermedades.

El documento WO 2009/102427 se refiere a construcciones de ARNi modificadas con actividad biológica óptima, toxicidad, estabilidad y especificidad de genes diana y usos de las mismas.

El documento WO 2006/066203 se refiere a moléculas de ARN interferente pequeño (siRNA) bicatenarias para modular un gen SOD en sujetos con trastornos neurológicos.

El documento US 2009/130195 se refiere a procedimientos para tratar el cáncer de próstata utilizando compuestos que comprenden pequeñas moléculas de siRNA para inhibir la expresión de PKC.

Resumen de la invención

La presente invención proporciona un compuesto antisentido según la siguiente fórmula: mCes Aeo Ges Geo Aes Tds Ads mCds Ads Tds Tds Tds mCds Tds Ads mCeo Aes Geo mCes Te (secuencia de nucleobases de la SEQ ID NO:725)

donde,

A = una adenina,

mC = una 5-metilcitosina,

G = una guanina,

T = una timina,

e = un azúcar modificado con 2'-O-metoxietilrribosa,

d = un azúcar 2'-desoxirribosa,

s = un enlace internucleosídico fosforotioato y

o = un enlace internucleosídico fosfodiéster;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto antisentido o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la invención, y al menos uno de un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

La invención proporciona además el compuesto antisentido o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o la composición farmacéutica de la invención, para su uso en terapia en un sujeto humano.

La invención también proporcionas el compuesto antisentido o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o la composición farmacéutica de la invención, para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad asociada a SOD-1.

Resumen de la descripción

En esta invención se describen procedimientos, compuestos y composiciones para modular la expresión de ARNm de superóxido dismutasa 1 soluble (SOD-1) y proteína. En determinados aspectos, los compuestos útiles para modular la expresión de proteína y ARNm de SOD-1 son compuestos antisentido. En determinados aspectos, los compuestos antisentido son oligonucleótidos modificados.

En determinados aspectos, la modulación puede producirse en una célula o tejido. En determinados aspectos, la célula o el tejido está en un animal. En determinados aspectos, el animal es un ser humano. En determinados aspectos, se reducen los niveles de ARNm de SOD-1. En determinados aspectos, se reducen los niveles de proteína de SOD-1. Tal reducción puede producirse de una forma dependiente del tiempo o de una forma dependiente de la dosis.

También se describen procedimientos, compuestos y composiciones útiles para prevenir, tratar y mejorar enfermedades, trastornos y afecciones. En determinados aspectos, tales enfermedades, trastornos y afecciones relacionados con SOD-1 son enfermedades neurodegenerativas. En determinados aspectos, tales enfermedades, trastornos y afecciones neurodegenerativas incluyen la esclerosis lateral amiotrófica (ELA).

Tales enfermedades, trastornos y afecciones pueden tener uno o más factores de riesgo, causas o resultados en común. Determinados factores de riesgo y causas para el desarrollo de ELA incluyen envejecer, tener antecedentes personales o familiares, o predisposición genética. Sin embargo, la mayoría de los casos de ELA son esporádicos y no se conocen factores de riesgo conocidos. Determinados síntomas y resultados asociados con el desarrollo de ELA incluyen, pero no se limitan a: fasciculaciones, calambres, músculos tensos y rígidos (espasticidad), debilidad muscular que afecta a un brazo o una pierna, dificultad para hablar y para respirar, dificultad para caminar, dificultad para masticar o tragar (disfagia), dificultad para hablar o formar palabras (disartria), debilidad o atrofia, espasticidad, reflejos exagerados (hiperreflexia) y presencia del signo de Babinski. A medida que progresa la ELA, los síntomas y los resultados incluyen debilitamiento de otras extremidades, tal vez acompañado de espasmos, calambres musculares y reflejos exagerados y más rápidos; problemas para masticar, tragar y respirar; puede producirse babeo; parálisis eventual; y muerte.

En determinados aspectos, los procedimientos de tratamiento incluyen administrar un compuesto antisentido de SOD-1 a un individuo que lo necesite. En determinados aspectos, los procedimientos de tratamiento incluyen administrar un oligonucleótido modificado con SOD-1 a un individuo que lo necesite.

Descripción detallada

Debe entenderse que tanto la descripción general anterior como la descripción detallada siguiente son meramente ejemplares y explicativas y no son restrictivas de la invención, tal y como se reivindica. En esta invención, el uso del singular incluye el plural, a menos que se indique específicamente lo contrario. Como se usa en esta invención, el uso de "o" significa "y/o" a menos que se indique lo contrario. Además, como se usa en esta invención, el uso de "y"

significa "y/o" a menos que se indique lo contrario. Además, el uso del término "que incluye", así como otras formas, tales como "incluye" e "incluido", no es limitante. Además, términos tales como "elemento" o "componente" abarcan ambos elementos y componentes que comprenden una unidad y elementos y componentes que comprenden más de una subunidad, salvo que se indique específicamente lo contrario. Además, todas las secuencias descritas en esta invención se enumeran 5' a 3', a menos que se indique lo contrario.

Los encabezados de sección utilizados en esta invención son solo para fines organizativos y no deben interpretarse como limitantes de la materia objeto descrita.

Definiciones

A menos que se proporcionen definiciones específicas, la nomenclatura utilizada en relación con, y los procedimientos y técnicas de, química analítica, química orgánica sintética y química medicinal y farmacéutica descritas en esta invención, son las que se conocen y se utilizan comúnmente en la técnica. Se pueden usar técnicas estándar para la síntesis química y el análisis químico.

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

"2-desoxinucleósido" (también 2'-desoxirribonucleósido) significa un nucleósido que comprende un resto de azúcar 2'-H furanosilo, tal como se encuentra en los desoxirribonucleósidos de origen natural (ADN). En determinados aspectos, un 2'-desoxinucleósido puede comprender una nucleobase modificada o puede comprender una nucleobase de ARN (por ejemplo, uracilo).
"Azúcar 2'-desoxirribosa" significa un resto de azúcar 2'-H furanosilo, como se encuentra en los ácidos desoxirribonucleicos de origen natural (ADN).
"2'-O-metoxietilo" (también 2'-MOE, 2'-OCH_2CH_2-OCH_3 y MOE y 2'-O-metoxietilrribosa) se refiere a una modificación O-metoxietilo de la posición 2' de un anillo de furanosa. Un azúcar modificado con 2'-O-metoxietilrribosa es un azúcar modificado.
"Nucleósido modificado con 2'-O-metoxietilrribosa" (también "nucleósido 2'-MOE") significa un nucleósido que comprende un resto de azúcar modificado con 2'-MOE.o.
"Nucleósido sustituido en 2"" significa un nucleósido que comprende un sustituyente en la posición 2' del anillo de furanosa distinto de H u OH. En determinados aspectos, los nucleósidos sustituidos en 2' incluyen nucleósidos con modificaciones de azúcar bicíclicas.
"5-metilcitosina" significa una citosina modificada con un grupo metilo unido a la posición 5. Una 5-metilcitosina es una nucleobase modificada.

"Aproximadamente" significa dentro de ±10 % de un valor. Por ejemplo, si se afirma que "los compuestos afectaron al menos aproximadamente el 50 % de la inhibición de SOD-1", se implica que los niveles de SOD-1 se inhiben en un intervalo de 45 % y 55 %. "Administrado de forma concomitante" se refiere a la administración conjunta de dos agentes farmacéuticos de cualquier forma en la que los efectos farmacológicos de ambos se manifiesten en el paciente al mismo tiempo. La administración concomitante no requiere que ambos agentes farmacéuticos se administren en una única composición farmacéutica, en la misma forma de dosificación o por la misma vía de administración. No es necesario que los efectos de ambos agentes farmacéuticos se manifiesten al mismo tiempo. Solo es necesario que los efectos se superpongan durante un período de tiempo y no es necesario que sean coextensivos.

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

"Mejoría" se refiere a disminuir, ralentizar, detener o revertir al menos un indicador de la gravedad de una afección o enfermedad. La gravedad de los indicadores puede determinarse a través de medidas subjetivas u objetivas que conocen los expertos en la materia.

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

"Anticuerpo" se refiere a una molécula caracterizada por reaccionar específicamente con un antígeno de alguna manera, donde el anticuerpo y el antígeno se definen cada uno en términos del otro. El anticuerpo puede referirse a una molécula de anticuerpo completa o cualquier fragmento o región de la misma, como la cadena pesada, la cadena ligera, la región Fab y la región Fc.

"Actividad antisentido" significa cualquier actividad detectable o medible que se pueda atribuir a la hibridación de un

compuesto antisentido a su ácido nucleico diana. En determinados aspectos, la actividad antisentido es una disminución en la cantidad o la expresión de un ácido nucleico o proteína diana codificada por tal ácido nucleico diana.

"Compuesto antisentido" significa un compuesto oligomérico que es capaz de experimentar hibridación con un ácido nucleico diana a través de enlaces de hidrógeno. Los ejemplos de compuestos antisentido incluyen compuestos monocatenarios y bicatenarios, tales como oligonucleótidos antisentido, siRNA, shRNA, ssRNA y compuestos basados en la ocupación.

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

Los "mecanismos antisentido" son todos aquellos mecanismos que involucran la hibridación de un compuesto con un ácido nucleico diana, donde el resultado o el efecto de la hibridación es la degradación diana o la ocupación diana con el estancamiento concomitante de la maquinaria celular que implica, por ejemplo, transcripción o splicing.

"Oligonucleótido antisentido" significa un oligonucleótido monocatenario que tiene una secuencia de nucleobases que permite la hibridación con un segmento correspondiente de un ácido nucleico diana.

"Complementariedad de base" se refiere a la capacidad para el apareamiento de bases preciso de nucleobases de un oligonucleótido con nucleobases correspondientes en un ácido nucleico diana (es decir, hibridación), y está mediada por Watson-Crick, Hoogsteen o la unión invertida de hidrógeno de Hoogsteen entre las nucleobases correspondientes.

"Azúcar bicíclico" significa un anillo de furanosa modificado mediante la unión a través de un puente de dos átomos. Un azúcar bicíclico es un azúcar modificado.

"Ácido nucleico bicíclico" o "BNA" (por su sigla en inglés) se refiere a un nucleósido o nucleótido donde la porción de furanosa del nucleósido o nucleótido incluye un puente que conecta dos átomos de carbono en el anillo de furanosa, formando así un sistema de anillo bicíclico.

"Estructura de casquete" o "resto de casquete terminal" significa modificaciones químicas que se han incorporado en cada extremo de un compuesto antisentido.

"cEt" o "etilo constreñido" o "azúcar modificado cEt" significa un nucleósido bicíclico que tiene un resto de azúcar que comprende un puente que conecta el carbono de la posición 4' y el carbono de la posición 2', donde el puente tiene la fórmula:4'-CH(CH_3)-O-2'. Un azúcar modificado cEt es un azúcar modificado.

"Nucleósido modificado con cEt" significa un nucleósido bicíclico que tiene un resto de azúcar que comprende un puente que conecta el carbono de la posición 4' y el carbono de la posición 2', donde el puente tiene la fórmula:4'-CH(CH_3)-O-2'. Un azúcar modificado cEt es un azúcar modificado.

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

"Compuestos antisentido quiméricos" significa un compuesto antisentido que tiene al menos dos regiones químicamente diferenciadas, teniendo cada posición una pluralidad de subunidades.

"Administración conjunta" significa la administración de dos o más agentes farmacéuticos a un individuo. Los dos o más agentes farmacéuticos pueden estar en una única composición farmacéutica o pueden estar en composiciones farmacéuticas separadas. Cada uno de los dos o más agentes farmacéuticos puede administrarse mediante la misma o diferentes vías de administración. La administración conjunta abarca la administración secuencial o en paralelo.

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

Se entenderá que "comprenden", "comprende" y "que comprende" implican la inclusión de una etapa o elemento o grupo de etapas o elementos indicado, pero no la exclusión de cualquier otra etapa o elemento o grupo de etapas o elementos.

"Nucleobases contiguas" significa nucleobases inmediatamente adyacentes entre sí. "Que diseña" o "diseñado para" se refiere al procedimiento de diseño de un compuesto oligomérico que se hibrida, específicamente, con una molécula de ácido nucleico seleccionada.

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

"Dosis" significa una cantidad especificada de un agente farmacéutico que se proporciona en una única administración o en un período de tiempo especificado. En determinados aspectos, se puede administrar una dosis en uno, dos o más bolos, comprimidos o inyecciones. Por ejemplo, en determinados aspectos en que se desea la administración subcutánea, la dosis deseada requiere un volumen que no se ajusta fácilmente mediante una única inyección, por lo tanto, se pueden usar dos o más inyecciones para lograr la dosis deseada. En determinados aspectos, el agente farmacéutico se administra por infusión durante un período prolongado de tiempo o de forma continua. Las dosis se pueden indicar como la cantidad de agente farmacéutico por hora, día, semana o mes.

"Cantidad efectiva", en el contexto de modular una actividad o de tratar o prevenir una afección, significa la administración de aquella cantidad de agente farmacéutico a un sujeto que necesita dicha modulación, tratamiento o profilaxis, ya sea en una sola dosis o como parte de una serie, que es efectiva para la modulación de ese efecto o para el tratamiento o profilaxis o mejora de esa afección. La cantidad efectiva puede variar entre los individuos dependiendo de la salud y el estado físico del individuo a tratar, el grupo taxonómico de los individuos a tratar, la formulación de la composición, la evaluación de la afección médica del individuo y otros factores relevantes.

"Eficacia" significa la capacidad de producir un efecto deseado.

La "expresión" incluye todas las funciones mediante las cuales la información codificada de un gen se convierte en estructuras presentes y que funcionan en una célula. Tales estructuras incluyen, pero no se limitan a, los productos de la transcripción y la traducción.

"Totalmente complementario" o "100 % complementario" significa que cada nucleobase de un primer ácido nucleico tiene una nucleobase complementaria en un segundo ácido nucleico. En determinados aspectos, un primer ácido nucleico es un compuesto antisentido y un ácido nucleico diana es un segundo ácido nucleico.

"Gapmero" significa un compuesto antisentido quimérico en el que una región interna que tiene una pluralidad de nucleósidos que admiten la escisión de RNasa H se coloca entre las regiones externas que tienen uno o más nucleósidos, donde los nucleósidos que comprenden la región interna están químicamente diferenciados del nucleósido o los nucleósidos que comprenden las regiones externas. La región interna puede denominarse "brecha" y las regiones externas pueden denominarse "alas".

"Estrechado por brecha" significa un compuesto antisentido quimérico que tiene un segmento de brecha de 9 o menos 2'-desoxirribonucleósidos contiguos ubicados entre los segmentos de ala 5’ y 3’ que tienen de 1 a 6 nucleósidos e inmediatamente adyacentes a los mismos**.**

"Ensanchado por brecha" significa un compuesto antisentido quimérico que tiene un segmento de brecha de 12 o más 2'-desoxirribonucleósidos contiguos ubicados entre los segmentos de ala 5' y 3' que tienen de 1 a 6 nucleósidos e inmediatamente adyacentes a los mismos.

"Hibridación" significa el recocido de las moléculas de ácido nucleico complementarias. En determinados aspectos, las moléculas de ácido nucleico complementarias incluyen, pero no se limitan a, un compuesto antisentido y un ácido nucleico diana. En determinados aspectos, las moléculas de ácido nucleico complementarias incluyen, pero no se limitan a, un oligonucleótido antisentido y un ácido nucleico diana.

"Identificar un animal que tiene una enfermedad asociada a SOD-1" se refiere a identificar un animal que ha sido diagnosticado con una enfermedad asociada a SOD-1 o que está predispuesto a desarrollar una enfermedad asociada a SOD-1. Los individuos que están predispuestos a desarrollar una enfermedad asociada a SOD-1 incluyen aquellos que presentan uno o más factores de riesgo para desarrollar una enfermedad asociada a SOD-1, que incluyen envejecer, tener antecedentes personales o familiares o una predisposición genética de una o más enfermedades asociadas a SOD-1. Tal identificación puede lograrse mediante cualquier procedimiento que incluye la evaluación del historial médico de un individuo y evaluaciones o pruebas clínicas estándar.

"Inmediatamente adyacente" significa que no hay elementos intermedios entre los elementos inmediatamente adyacentes.

"Individuo" significa un animal no humano o humano seleccionado para el tratamiento o la terapia.

"Inhibir SOD-1" significa reducir el nivel o la expresión de una proteína y/o ARNm de SOD-1. En determinados aspectos, los niveles de proteína y/o ARNm de SOD-1 se inhiben en presencia de un compuesto antisentido que se dirige a SOD-1, que incluye un oligonucleótido modificado que se dirige a SOD-1, en comparación con la expresión de los niveles de proteína y/o ARNm de SOD-1 en ausencia de un compuesto antisentido de SOD-1, tal como un oligonucleótido modificado.

"Inhibir la expresión o actividad" se refiere a una reducción o bloqueo de la expresión o actividad y no necesariamente indica una eliminación total de la expresión o actividad.

"Enlace internucleosídico" se refiere a la unión química entre nucleósidos. "Nucleósidos unidos" significa nucleósidos adyacentes unidos mediante un enlace internucleosídico.

"Desapareamiento" o "nucleobase no complementaria" se refiere al caso en el que una nucleobase de un primer ácido nucleico no puede aparearse con la nucleobase correspondiente de un segundo ácido nucleico o ácido nucleico diana.

"Cadena principal mixta" significa un patrón de enlaces internucleosídicos que incluye al menos dos enlaces internucleosídicos diferentes. Por ejemplo, un oligonucleótido con una cadena principal mixta puede incluir al menos un enlace fosfodiéster y al menos un enlace fosforotioato.

"Enlace internucleosídico modificado" se refiere a una sustitución o cualquier cambio de un enlace internucleosídico de origen natural (*es decir*, un enlace internucleosídico fosfodiéster).

"Nucleobase modificada" significa cualquier nucleobase distinta de adenina, citosina, guanina, timidina o uracilo. Una "nucleobase no modificada" significa las bases de purina adenina (A) y guanina (G), y las bases de pirimidina timina (T), citosina (C) y uracilo (U).

"Un nucleósido modificado" significa un nucleósido que tiene, independientemente, un resto de azúcar modificado y/o una nucleobase modificada.

"Nucleótido modificado" significa un nucleótido que tiene, independientemente, un resto de azúcar modificado, un enlace internucleosídico modificado y/o una nucleobase modificada.

"Oligonucleótido modificado" significa un oligonucleótido que comprende al menos un enlace internucleosídico modificado, un azúcar modificado y/o una nucleobase modificada.

"Azúcar modificado" significa la sustitución y/o cualquier cambio de un resto de azúcar natural.

"Monómero" significa una sola unidad de un oligómero. Los monómeros incluyen, pero no se limitan a, nucleósidos y nucleótidos, ya sean de origen natural o modificados.

"Motivo" significa el patrón de nucleósidos modificados y no modificados en un compuesto antisentido.

"Resto de azúcar natural" significa un resto de azúcar que se encuentra en el ADN (2'-H) o ARN (2'-OH).

"Enlace internucleosídico de origen natural" significa un enlace fosfodiéster 3' a 5'.

"Nucleobase no complementaria" se refiere a un par de nucleobases que no forman enlaces de hidrógeno entre sí o admiten de otro modo la hibridación.

"Ácido nucleico" se refiere a moléculas compuestas por nucleótidos monoméricos. Un ácido nucleico incluye, pero no se limita a, ácidos ribonucleicos (ARN), ácidos desoxirribonucleicos (ADN), ácidos nucleicos monocatenarios, ácidos nucleicos bicatenarios, ácidos ribonucleicos interferentes pequeños (siRNA) y microARN (miARN).

"Nucleobase" significa un resto heterocíclico que puede aparearse con una base de otro ácido nucleico.

"Complementariedad de nucleobases" se refiere a una nucleobase que puede realizar el apareamiento de bases con otra nucleobase. Por ejemplo, en el ADN, la adenina (A) es complementaria a la timina (T). Por ejemplo, en el ARN, la adenina (A) es complementaria al uracilo (U). En determinados aspectos, la nucleobase complementaria se refiere a una nucleobase de un compuesto antisentido que puede realizar el apareamiento de bases con una nucleobase de su ácido nucleico diana. Por ejemplo, si una nucleobase en una determinada posición de un compuesto antisentido es capaz de formar enlaces de hidrógeno con una nucleobase en una determinada posición de un ácido nucleico diana, entonces la posición de los enlaces de hidrógeno entre el oligonucleótido y el ácido nucleico diana se considera complementaria en ese par de nucleobases.

"Secuencia de nucleobases" significa el orden de nucleobases contiguas independientes de cualquier azúcar, enlace y/o modificación de nucleobases.

"Nucleósido" significa una nucleobase unida a un azúcar.

"Mimético de nucleósido" incluye aquellas estructuras usadas para reemplazar el azúcar o el azúcar y la base, y no necesariamente el enlace en una o más posiciones de un compuesto oligomérico, tal como, por ejemplo, miméticos de nucleósidos que tienen morfolino, ciclohexenilo, ciclohexilo, tetrahidropiranilo, miméticos de azúcar biciclos- y tricícliclos *por ejemplo,* unidades de azúcar diferentes a furanosa. El mimético de nucleótido incluye aquellas estructuras usadas para remplazar el nucleósido y el enlace en una o más posiciones de un compuesto oligomérico tal como, por ejemplo, ácidos nucleicos peptídicos o morfolinos (morfolinos unidos por -N(H)-C(=O)-O- u otro enlace diferente a fosfodiéster). El sustituto de azúcar se superpone con el término mimético de nucleósido ligeramente más amplio, pero se pretende que indique el reemplazo únicamente de la unidad de azúcar (anillo de furanosa). Los anillos de tetrahidropiranilo proporcionados en esta invención ilustran un ejemplo de un sustituto de azúcar, donde el grupo de azúcar de furanosa se ha reemplazado con un sistema de anillo de tetrahidropiranilo. "Mimético" se refiere a grupos que son sustituidos por un azúcar, una nucleobase, y/o un enlace internucleosídico. En general, un mimético se utiliza en lugar del azúcar o combinación de enlace internucleosídico-azúcar, y la nucleobase se mantiene para su hibridación a una diana seleccionada.

"Nucleótido" significa un nucleósido que tiene un grupo fosfato unido covalentemente a la porción de azúcar del nucleósido.

"Efecto fuera de la diana" se refiere a un efecto biológico no deseado o perjudicial asociado a la modulación de la expresión de ARN o proteína de un gen distinto del ácido nucleico diana deseado.

"Compuesto oligomérico" u "oligómero" significa un polímero de subunidades monoméricas unidas que se puede hibridar con al menos una región de una molécula de ácido nucleico.

"Oligonucleótido" significa un polímero de nucleósidos unidos, cada uno de los cuales puede ser modificado o no modificado, independiente uno del otro.

"Administración parenteral" significa la administración mediante inyección (por ejemplo, inyección en bolo) o infusión. La administración parenteral incluye administración subcutánea, administración intravenosa, administración intramuscular, administración intraarterial, administración intraperitoneal o administración intracraneal, por ejemplo, la administración intratecal o intracerebroventricular.

"Péptido" significa una molécula formada mediante la unión de al menos dos aminoácidos a través de enlaces amida. Sin limitación, como se usa en esta invención, péptido se refiere a polipéptidos y proteínas.

"Agente farmacéutico" significa una sustancia que proporciona un beneficio terapéutico cuando se administra a un individuo. Por ejemplo, en determinados aspectos, un oligonucleótido modificado dirigido a SOD-1 es un agente farmacéutico.

""Composición farmacéutica significa una mezcla de sustancias adecuadas para su administración a un sujeto. Por ejemplo, una composición farmacéutica puede comprender un oligonucleótido modificado y una solución acuosa estéril.

"Derivado farmacéuticamente aceptable" abarca sales, conjugados, profármacos o isómeros farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en esta invención.

"Sales farmacéuticamente aceptables" significa sales fisiológica y farmacéuticamente aceptables de compuestos

antisentido, *es decir*, sales que conservan la actividad biológica deseada del oligonucleótido original y no transmiten efectos toxicológicos no deseados en el mismo.

"Enlace fosforotioato" significa un enlace entre nucleósidos donde la unión fosfodiéster se modifica remplazando uno de los átomos de oxígeno que no forman puentes con un átomo de azufre. Un enlace fosforotioato es un enlace internucleosídico modificado.

"Porción" significa una cantidad definida de nucleobases contiguas (*es decir*, unidas) de un ácido nucleico. En determinados aspectos, una porción es una cantidad definida de nucleobases contiguas de un ácido nucleico diana. En determinados aspectos, una porción es una cantidad definida de nucleobases contiguas de uncompuesto antisentido.

"Prevenir" o "que previene" rse refiere a retrasar o impedir la aparición o el desarrollo de una enfermedad, un trastorno o una afección durante un período de tiempo que va desde minutos a días, semanas a meses o indefinidamente.

"Profármaco" significa un agente terapéutico que está preparado en una forma inactiva que se convierte a una forma activa (es decir, fármaco) dentro del cuerpo o las células del mismo mediante la acción de enzimas endógenas y otros productos químicos y/o condiciones.

"Cantidad profilácticamente efectiva" se refiere a una cantidad de un agente farmacéutico que proporciona un beneficio profiláctico o preventivo a un animal.

"Región" se define como una porción del ácido nucleico diana que tiene al menos una estructura, función o característica identificable.

"Ribonucleótido" significa un nucleótido que tiene un hidroxi en la posición 2' en la porción de azúcar del nucleótido. Los ribonucleótidos pueden ser modificados con cualquiera de una variedad de sustituyentes.

"Sales" significa sales fisiológica y farmacéuticamente aceptables de compuestos antisentido, es decir, sales que conservan la actividad biológica deseada del oligonucleótido original y no transmiten efectos toxicológicos no deseados en el mismo.

Los "segmentos" se definen como porciones más pequeñas o sub-porciones de regiones dentro de un ácido nucleico diana.

Las versiones "acortadas" o "truncadas" de oligonucleótidos SOD-1ght en esta invención tienen uno, dos o más nucleósidos eliminados.

"Efectos secundarios" significa las respuestas fisiológicas atribuibles a un tratamiento distinto de los efectos deseados. En determinados aspectos, los efectos secundarios incluyen, sin limitación, reacciones en el lugar de inyección, anomalías en las pruebas de función hepática, anomalías en la función renal, toxicidad hepática, toxicidad renal, anomalías en el sistema nervioso central y miopatías.

"Oligonucleótido monocatenario" significa un oligonucleótido que no está hibridado a una cadena complementaria.

Los "sitios", como se usan en esta invención, se definen como posiciones de nucleobases únicas dentro de un ácido nucleico diana. "Retrasa la progresión" significa una disminución en el desarrollo de la enfermedad.

"SOD-1" significa el gen de mamífero superóxido dismutasa 1 soluble (SOD-1), incluido el gen humano superóxido dismutasa 1 soluble (SOD-1).

"Enfermedad asociada a SOD-1" significa cualquier enfermedad asociada a cualquier ácido nucleico de SOD-1 o producto de expresión del mismo. Tales enfermedades pueden incluir una enfermedad neurodegenerativa. Tales enfermedades neurodegenerativas pueden incluir la esclerosis lateral amiotrófica (ELA).

"ARNm de SOD-1" significa cualquier producto de expresión de ARN mensajero de una secuencia de ADN que codifica SOD-1.

"Ácido nucleico de SOD-1" significa cualquier ácido nucleico que codifica SOD-1. Por ejemplo, en determinados aspectos, un ácido nucleico de SOD-1 incluye una secuencia de ADN que codifica SOD-1, una secuencia de ARN

transcrita a partir de ADN que codifica SOD-1 (inclusive ADN genómico que comprende intrones y exones) y una secuencia de ARNm que codifica SOD-1. "ARNm de SOD-1" significa un ARNm que codifica una proteína SOD-1.

"Proteína SOD-1" significa el producto de expresión de polipéptido de un ácido nucleico de SOD-1.

"Específicamente hibridable" se refiere a un compuesto antisentido que tiene un grado suficiente de complementariedad entre un oligonucleótido y un ácido nucleico diana para inducir un efecto deseado, a la vez que presenta efectos mínimos o ninguno en ácidos nucleicos diana en condiciones en las cuales se desea una unión específica, *es decir* en condiciones fisiológicas en el caso de ensayos *in vivo* y tratamientos terapéuticos.

"Condiciones de hibridación rigurosas" o "condiciones rigurosas" se refieren a condiciones en las que un compuesto oligomérico se hibridará con su secuencia diana, pero con una cantidad mínima de otras secuencias.

"Sujeto" significa un animal humano o no humano seleccionado para el tratamiento o la terapia.

"Motivo de la química del azúcar" significa un patrón de modificaciones de azúcar que incluye al menos dos modificaciones de azúcar diferentes. Por ejemplo, un oligonucleótido con una cadena principal mixta puede incluir al menos un nucleósido modificado con 2'-O-metoxietilo, y/o un nucleósido modificado con cEt, y/o un 2'-desoxinucleósido.

"Diana" se refiere a una proteína, cuya modulación se desea.

"Gen diana" se refiere a un gen que codifica una diana.

"Que se dirige a" o "dirigido a " significa el procedimiento de diseñar y seleccionar un compuesto antisentido que se hibridará específicamente con un ácido nucleico diana e inducirá un efecto deseado.

"Ácido nucleico diana", "ARN diana" "transcripto de ARN diana" y "diana de ácido nucleico" significan todos un ácido nucleico al que se pueden dirigir compuestos antisentido.

"Región diana" significa una porción de un ácido nucleico diana al cual se dirigen uno o más compuestos antisentido.

"Segmento diana" significa la secuencia de nucleótidos de un ácido nucleico diana al que se dirige un compuesto antisentido. "Sitio diana 5" se refiere al nucleótido más próximo a 5' de un segmento diana. "Sitio diana 3" se refiere al nucleótido más próximo a 3' de un segmento diana.

"Cantidad terapéuticamente efectiva" significa una cantidad de un agente farmacéutico que proporciona un beneficio terapéutico a un individuo.

"Tratar" o "que trata" o "tratamiento" se refiere a la administración de una composición para provocar una alteración o mejora de la enfermedad o afección.

"Nucleobases no modificadas" significa las bases de purina adenina (A) y guanina (G), y las bases de pirimidina timina (T), citosina (C) y uracilo (U).

"Nucleótido no modificado" significa un nucleótido compuesto de nucleobases de origen natural, restos de azúcar y enlaces internucleosídicos. En determinadoas aspectos, un nucleótido no modificado es un nucleótido de ARN (*es decir*, β-D-ribonucleósidos) o un nucleótido de ADN (*es decir*, β-D-desoxirribonucleósido).

"Segmento de ala" significa una pluralidad de nucleósidos modificados para transmitir propiedades a un oligonucleótido, tales como actividad inhibidora mejorada, mayor afinidad de unión por un ácido nucleico diana o resistencia a la degradación mediante nucleasas in vivo.

Determinados aspectos

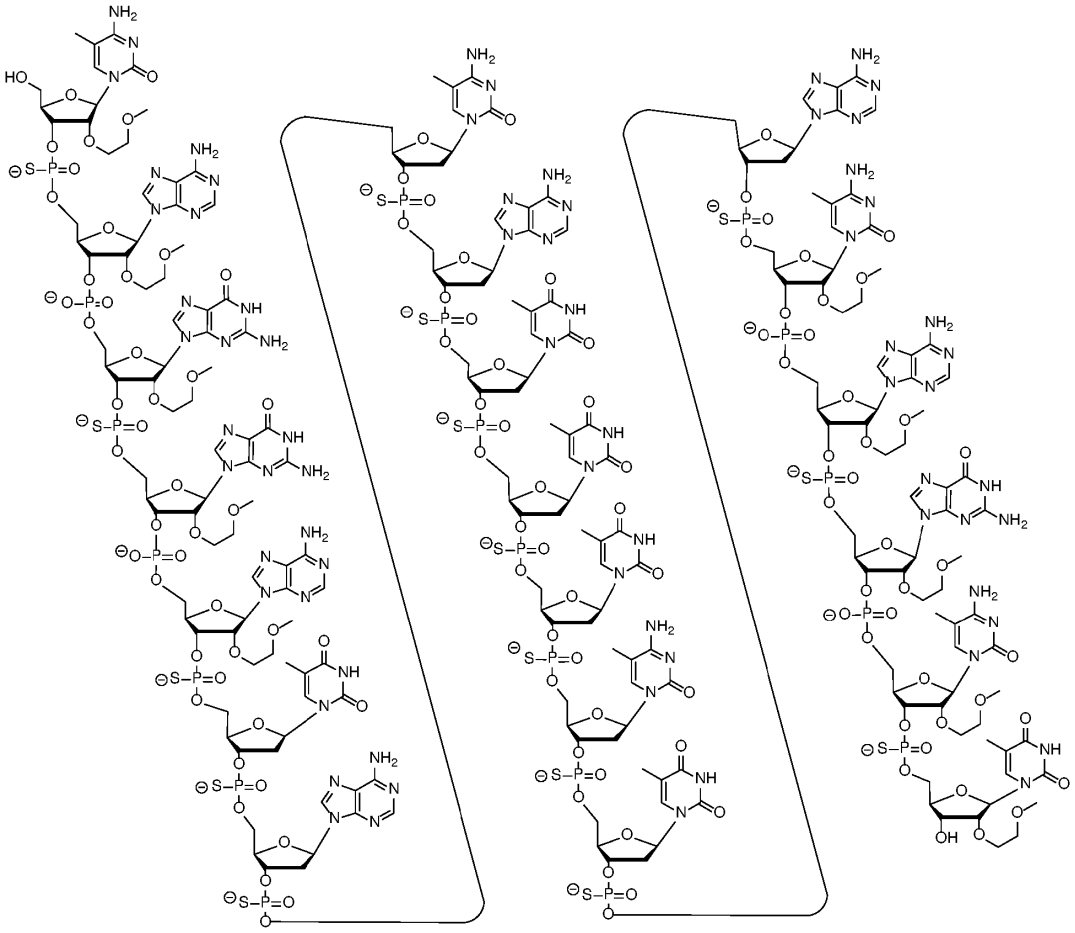
Determinados aspectos en esta invención son procedimientos, compuestos y composiciones para inhibir la expresión de proteína y ARNm de SOD-1. Determinados aspectos en esta invención son procedimientos, compuestos y composiciones para disminuir los niveles de proteína y ARNm de SOD-1.

Determinados aspectos son compuestos antisentido dirigidos a un ácido nucleico de SOD-1. En determinados

aspectos, el ácido nucleico de SOD-1 es la secuencia establecida en el n.º de acceso GENBANK NM_000454.4 (incorporado en esta invención como la SEQ ID NO:1), n.º de acceso GENBANK. NT_011512.10 truncado de los nucleótidos 18693000 a 18704000 (incorporado en esta invención como la SEQ ID NO:2), y el complemento de n.º de acceso GENBANK NW_001114168.1 truncado de los nucleótidos 2258000 a 2271000 (incorporado en esta invención como la SEQ ID NO:3).

Determinados aspectos son procedimientos para el tratamiento, prevención o mejora de enfermedades, trastornos y afecciones asociados a SOD-1 en un individuo que lo necesita. También se contemplan procedimientos para la preparación de un medicamento para el tratamiento, prevención o mejora de una enfermedad, trastorno o afección asociado a SOD-1. Las enfermedades, trastornos y afecciones asociados a SOD-1 incluyen enfermedades neurodegenerativas. En determinados aspectos, las enfermedades asociadas a SOD-1 incluyen la esclerosis lateral amiotrófica (ELA).

Un aspecto ejemplar es un compuesto que consiste en un oligonucleótido modificado según la siguiente fórmula:



Por lo tanto, un aspecto ejemplar es un compuesto que consiste en un oligonucleótido modificado según la siguiente fórmula: mCes Aeo Ges Geo Aes Tds Ads mCds Ads Tds Tds Tds mCds Tds Ads mCeo Aes Geo mCes Te; donde,

A = una adenina,

mC = una 5-metilcitosina,

G = una guanina,

T = una timina,

e = un azúcar modificado con 2'-O-metoxietilrribosa,

d = un azúcar 2'-desoxirribosa,

s = un enlace internucleosídico fosforotioato y

o = un enlace internucleosídico fosfodiéster.

Otro aspecto ejemplar es una composición que comprende el compuesto o la sal del mismo y al menos uno de un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Otro aspecto ejemplar es el uso del compuesto o composición para la fabricación de un medicamento para tratar un trastorno neurodegenerativo. Por lo tanto, un aspecto ejemplar es el uso del compuesto o composición para la fabricación de un medicamento para tratar la ELA.

Compuestos antisentido

Los compuestos oligoméricos incluyen, pero no se limitan a, oligonucleótidos, oligonucleósidos, análogos de oligonucleótidos, miméticos de oligonucleótidos, compuestos antisentido, oligonucleótidos antisentido, oligonucleótidos modificados y siRNA. Un compuesto oligomérico puede ser "antisentido" con respecto a un ácido nucleico diana, lo cual significa que puede experimentar hibridación con un ácido nucleico diana a través de un enlace de hidrógeno.

En determinados aspectos, un compuesto antisentido tiene una secuencia de nucleobases que, cuando se escribe en el sentido de 5' a 3', comprende el complemento inverso del segmento diana de un ácido nucleico diana al que se dirige. En algunos de tales aspectos, un oligonucleótido tiene una secuencia de nucleobases que, cuando se escribe en el sentido de 5' a 3', comprende el complemento inverso del segmento diana de un ácido nucleico diana al que se dirige.

En determinados aspectos, un compuesto antisentido dirigido a un ácido nucleico de SOD-1 tiene una longitud de 12 a 30 subunidades. En determinados aspectos, un compuesto antisentido dirigido a un ácido nucleico de SOD-1 tiene una longitud de 12 a 25 subunidades. En determinados aspectos, un compuesto antisentido dirigido a un ácido nucleico de SOD-1 tiene una longitud de 12 a 22 subunidades. En determinados aspectos, un compuesto antisentido dirigido a un ácido nucleico de SOD-1 tiene una longitud de 14 a 20 subunidades. En determinados aspectos, un compuesto antisentido dirigido a un ácido nucleico de SOD-1 tiene una longitud de 15 a 25 subunidades. En determinados aspectos, un compuesto antisentido dirigido a un ácido nucleico de SOD-1 tiene una longitud de 18 a 22 subunidades. En determinados aspectos, un compuesto antisentido dirigido a un ácido nucleico de SOD-1 tiene una longitud de 19 a 21 subunidades. En determinados aspectos, el compuesto antisentido tiene una longitud de 8 a 80, 12 a 50, 13 a 30, 13 a 50, 14 a 30, 14 a 50, 15 a 30, 15 a 50, 16 a 30, 16 a 50, 17 a 30, 17 a 50, 18 a 30, 18 a 50, 19 a 30, 19 a 50, o 20 a 30 subunidades unidas.

En determinados aspectos, un compuesto antisentido dirigido a un ácido nucleico de SOD-1 tiene una longitud de 12 subunidades. En determinados aspectos, un compuesto antisentido dirigido a un ácido nucleico de SOD-1 tiene una longitud de 13 subunidades. En determinados aspectos, un compuesto antisentido dirigido a un ácido nucleico de SOD-1 tiene una longitud de 14 subunidades. En determinados aspectos, un compuesto antisentido dirigido a un ácido nucleico de SOD-1 tiene una longitud de 15 subunidades. En determinados aspectos, un compuesto antisentido dirigido a un ácido nucleico de SOD-1 tiene una longitud de 16 subunidades. En determinados aspectos, un compuesto antisentido dirigido a un ácido nucleico de SOD-1 tiene una longitud de 17 subunidades. En determinados aspectos, un compuesto antisentido dirigido a un ácido nucleico de SOD-1 tiene una longitud de 18 subunidades. En determinados aspectos, un compuesto antisentido dirigido a un ácido nucleico de SOD-1 tiene una longitud de 19 subunidades. En determinados aspectos, un compuesto antisentido dirigido a un ácido nucleico de SOD-1 tiene una longitud de 20 subunidades. En determinados aspectos, un compuesto antisentido dirigido a un ácido nucleico de SOD-1 tiene una longitud de 21 subunidades. En determinados aspectos, un compuesto antisentido dirigido a un ácido nucleico de SOD-1 tiene una longitud de 22 subunidades. En determinados aspectos, un compuesto antisentido dirigido a un ácido nucleico de SOD-1 tiene una longitud de 23 subunidades. En determinados aspectos, un compuesto antisentido dirigido a un ácido nucleico de SOD-1 tiene una longitud de 24 subunidades. En determinados aspectos, un compuesto antisentido dirigido a un ácido nucleico de SOD-1 tiene una longitud de 25 subunidades. En determinados aspectos, un compuesto antisentido dirigido a un ácido nucleico de SOD-1 tiene una longitud de 26 subunidades. En determinados aspectos, un compuesto antisentido dirigido a un ácido nucleico de SOD-1 tiene una longitud de 27 subunidades. En determinados aspectos, un compuesto antisentido dirigido a un ácido nucleico de SOD-1 tiene una longitud de 28 subunidades. En determinados aspectos, un compuesto antisentido dirigido a un ácido

nucleico de SOD-1 tiene una longitud de 29 subunidades. En determinados aspectos, un compuesto antisentido dirigido a un ácido nucleico de SOD-1 tiene una longitud de 30 subunidades. En determinados aspectos, el compuesto antisentido dirigido a un ácido nucleico de SOD-1 tiene una longitud de 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79 o 80 subunidades unidas o un intervalo definido por cualesquiera dos de los valores anteriores. En algunos aspectos, el compuesto antisentido es un oligonucleótido modificado y las subunidades unidas son nucleósidos.

En determinados aspectos, los oligonucleótidos dirigidos a un ácido nucleico de SOD-1 pueden estar acortados o truncados. Por ejemplo, puede eliminarse una única subunidad del extremo 5' (truncado en 5') o, de manera alternativa, del extremo 3' (truncado en 3'). Un compuesto antisentido acortado o truncado dirigido a un ácido nucleico de SOD-1 puede tener dos subunidades eliminadas del extremo 5' o, de manera alternativa, puede tener dos subunidades eliminadas del extremo 3', del compuesto antisentido. De manera alternativa, los nucleósidos eliminados se pueden dispersar a lo largo del compuesto antisentido, por ejemplo, en un compuesto antisentido que tiene un nucleósido eliminado del extremo 5' y un nucleósido eliminado del extremo 3'.

Cuando una sola subunidad adicional está presente en un compuesto antisentido alargado, la subunidad adicional puede ubicarse en el extremo 5' o 3' del compuesto antisentido. Cuando dos o más subunidades adicionales están presentes, las subunidades agregadas pueden ser adyacentes entre sí, por ejemplo, en un compuesto antisentido que tiene dos subunidades agregadas al extremo 5' (agregado en 5') o, de manera alternativa, al extremo 3' (agregado en 3') del compuesto antisentido. De manera alternativa, las subunidades agregadas se pueden dispersar a lo largo del compuesto antisentido, por ejemplo, en un compuesto antisentido que tiene una subunidad agregada al extremo 5' y una subunidad agregada al extremo 3'.

Es posible aumentar o disminuir la longitud de un compuesto antisentido, tal como un oligonucleótido modificado, y/o introducir bases con desapareamientos sin eliminar la actividad. Por ejemplo, en Woolf y col. (Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU. 89:7305-7309, 1992), se sometió a prueba una serie de oligonucleótidos con una longitud de 13-25 nucleobases para determinar su capacidad de inducir la escisión de un ARN diana en un modelo de inyección de ovocitos. Los oligonucleótidos de 25 nucleobases de longitud con 8 u 11 bases con desapareamientos cerca de los extremos de los oligonucleótidos fueron capaces de dirigir la escisión específica del ARNm diana, aunque en menor grado que los oligonucleótidos que no contenían desapareamientos. De manera similar, la escisión específica diana se consiguió utilizando oligonucleótidos de 13 nucleobases, incluyendo los que tenían 1 o 3 desapareamientos.

Gautschi y col (J. Natl. Cancer Inst. 93:463-471, marzo de 2001) demostraron la capacidad de un oligonucleótido que tiene un 100 % de complementariedad con el ARNm de bcl-2 y que tiene 3 desapareamientos con el ARNm de bcl-xL de reducir la expresión tanto de bcl-2 como de bcl-xL *in vitro* e *in vivo.*Además, este oligonucleótido demostró una potente actividad antitumoral *in vivo.*

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

Motivos de compuestos antisentido

En determinados aspectos, los compuestos antisentido dirigidos a un ácido nucleico de SOD-1 tienen subunidades químicamente modificadas dispuestas en patrones, o motivos, para conferir propiedades a los compuestos antisentido tales como actividad inhibidora mejorada, mayor afinidad de unión por un ácido nucleico diana o resistencia a la degradación mediante nucleasas*in vivo*.

Los compuestos antisentido quiméricos típicamente contienen al menos una región modificada para conferir mayor resistencia a la degradación de nucleasas, mayor captación celular, mayor afinidad de unión por el ácido nucleico diana y/o mayor afinidad inhibidora. Una segunda región de un compuesto antisentido quimérico puede servir opcionalmente como un sustrato para la endonucleasa celular RNasa H, que escinde la cadena de ARN de un dúplex de ARN:ADN.

Los compuestos antisentido que tienen un motivo gapmero se consideran compuestos antisentido quiméricos. En un gapmero, una región interna que tiene una pluralidad de nucleótidos que admite la escisión de RNasa H se coloca entre las regiones externas que tienen una pluralidad de nucleótidos químicamente diferenciados de los nucleósidos

de la región interna. En el caso de un oligonucleótido que tiene un motivo gapmero, el segmento de brecha en general sirve como el sustrato para la escisión de endonucleasas, mientras que los segmentos de ala comprenden nucleósidos modificados. En determinados aspectos, las regiones de un gapmero se diferencian según los tipos de restos de azúcar que comprende cada región diferenciada. Los tipos de restos de azúcar que se utilizan para diferenciar las regiones de un gapmero pueden, en algunos aspectos, incluir β-D-ribonucleósidos, β-D-desoxirribonucleósidos, nucleósidos modificados en 2' (tales nucleósidos modificados en 2' pueden incluir 2'-MOE y 2'-O-CH_3, entre otros) y nucleósidos modificados con azúcar bicíclico (tales nucleósidos modificados con azúcar bicíclico pueden incluir aquellos que tienen un puente 4'-(CH_2)n-O-2', donde n=1 o n=2 y 4'-CH_2-O-CH_2-2'). En determinados aspectos, las alas pueden incluir varios restos de azúcar modificados, que incluyen, por ejemplo, 2'-MOE. En determinados aspectos, las alas pueden incluir varios restos de azúcar modificados y no modificados. En determinados aspectos, las alas pueden incluir diversas combinaciones de nucleósidos 2'-MOE y 2'-desoxinucleósidos.

Cada región diferenciada puede comprender restos de azúcar uniformes, variantes o alternativos. El motivo ala-brecha-ala se describe frecuentemente como "X-Y-Z", donde "X" representa la longitud del ala 5', "Y" representa la longitud de la región de brecha y "Z" representa la longitud del ala 3'. "X" y "Z" pueden comprender restos de azúcar uniformes, variantes o alternativos. En determinados aspectos, "X" e "Y" pueden incluir uno o más 2'-desoxinucleósidos. "Y" puede comprender 2'-desoxinucleósidos. Como se usa en esta invención, un gapmero descrito como "X-Y-Z" tiene una configuración tal que la brecha se ubica inmediatamente adyacente a cada uno del ala 5' y el ala 3'. Por lo tanto, no existen nucleótidos intermedios entre el ala 5' y la brecha o la brecha y el ala 3'. Cualquiera de los compuestos antisentido descritos en esta invención puede tener un motivo gapmero. En determinados aspectos, "X" y "Z" son iguales; en otros aspectos son diferentes.

En determinados aspectos, los gapmeros descritos en esta invención incluyen, por ejemplo, 20 meros que tienen un motivo de 5-10-5.

En determinados aspectos, los gapmeros descritos en esta invención incluyen, por ejemplo, 19 meros que tienen un motivo de 5-9-5.

En determinados aspectos, los gapmeros descritos en esta invención incluyen, por ejemplo, 18 meros que tienen un motivo de 5-8-5.

En determinados aspectos, los gapmeros descritos en esta invención incluyen, por ejemplo, 18 meros que tienen un motivo de 4-8-5.

En determinados aspectos, los gapmeros descritos en esta invención incluyen, por ejemplo, 18 meros que tienen un motivo de 5-8-7.

En determinados aspectos, los gapmeros descritos en esta invención incluyen, por ejemplo, 18 meros que tienen un motivo de 6-8-6.

En determinados aspectos, los gapmeros descritos en esta invención incluyen, por ejemplo, 18 meros que tienen un motivo de 6-8-5.

En determinados aspectos, el oligonucleótido modificado contiene al menos un nucleósido modificado con 2'-O-metoxietilo, al menos un nucleósido modificado con cEt y al menos un 2'-desoxinucleósido. En determinados aspectos, el oligonucleótido modificado tiene un motivo químico de azúcar de cualquiera de los siguientes:

ekddddddddekekee
kekeddddddddekek
eeeeddddddddkkee
eeeeddddddddekeke
eeeeddddddddkekee
eeeeddddddddkkeee
eeeeeddddddddkkee
eeeekddddddddkeee
eeeekddddddddkeeee
eeekddddddddkeeee
eeekkddddddddkkeee
eekkddddddddkkee
eekkddddddddeeeee

eekkddddddddkkeee
ekekddddddddeeeee
ekekddddddddkekee
kekeddddddddeeeee, donde

e = un azúcar modificado con 2'-O-metoxietilrribosa,

k = un azúcar modificado con cET,

d = un azúcar 2'-desoxirribosa,

Ácidos nucleicos diana, regiones diana y secuencias de nucleótidos

Las secuencias de nucleótidos que codifican SOD-1 incluyen, sin limitación, las siguientes: n.º de acceso GENBANK NM_000454.4 (incorporado en esta invención como la SEQ ID NO:1), n.º de acceso GENBANK. NT_011512.10 truncado de los nucleótidos 18693000 a 18704000 (incorporado en esta invención como la SEQ ID NO:2), y el complemento de n.º de acceso GENBANK NW_001114168.1 truncado de los nucleótidos 2258000 a 2271000 (incorporado en esta invención como la SEQ ID NO:3).

Se comprende que la secuencia que se indica en cada SEQ ID NO en los ejemplos contenidos en esta invención es independiente de cualquier modificación de un resto de azúcar, un enlace internucleosídico o una nucleobase. Como tales, los compuestos antisentido definidos por una SEQ ID NO pueden comprender, independientemente, una o más modificaciones de un resto de azúcar, un enlace internucleosídico o una nucleobase. Los compuestos antisentido descritos mediante el número Isis (n.º Isis) indican una combinación de secuencia de nucleobases y motivo.

En determinados aspectos, una región diana es una región estructuralmente definida del ácido nucleico diana. Por ejemplo, una región diana puede comprender una UTR 3', una UTR 5', un exón, un intrón, una unión exón/intrón, una región de codificación, una región de inicio de la traducción, región de fin de la traducción u otra región de ácido nucleico definida. Las regiones estructuralmente definidas para SOD-1 se pueden obtener mediante el número de acceso de bases de datos de secuencias, como NCBI. En determinados aspectos, una región diana puede abarcar la secuencia desde un sitio diana 5' de un segmento diana dentro de la región diana hasta un sitio diana 3' de otro segmento diana dentro de la misma región diana.

El direccionamiento incluye la determinación de al menos un segmento diana al que se hibrida un compuesto antisentido, para que se produzca un efecto deseado. En determinados aspectos, el efecto deseado es una reducción de los niveles de ácido nucleico diana del ARNm. En determinados aspectos, el efecto deseado es la reducción de los niveles de proteína codificada por el ácido nucleico diana o un cambio fenotípico asociado con el ácido nucleico diana.

Una región diana puede contener uno o más segmentos diana. Múltiples segmentos diana dentro de una región diana pueden estar superpuestos. Alternativamente, pueden no superponerse. En determinados aspectos, los segmentos diana dentro de una región diana están separados por no más de aproximadamente 300 nucleótidos. En determinados aspectos, los segmentos diana dentro de una región diana están separados por una cantidad de nucleótidos que es de, es aproximadamente de, es no más de, es no más de aproximadamente 250, 200, 150, 100, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20 o 10 nucleótidos en el ácido nucleico diana o es un intervalo definido por dos cualesquiera de los valores anteriores. En determinados aspectos, los segmentos diana dentro de una región diana están separados por no más de, o no más de aproximadamente 5 nucleótidos en el ácido nucleico diana. En determinados aspectos, los segmentos diana son contiguos. Se contemplan regiones diana definidas por un intervalo que tiene un ácido nucleico inicial que es cualquiera de los sitios diana 5' o sitios diana 3' enumerados en esta invención.

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

La determinación de segmentos diana adecuados puede incluir una comparación de la secuencia de un ácido nucleico diana con respecto a otras secuencias en todo el genoma. Por ejemplo, se puede usar el algoritmo BLAST para identificar regiones de similitud entre diferentes ácidos nucleicos. Esta comparación puede impedir la selección de secuencias de compuestos antisentido que se pueden hibridar de manera no específica con secuencias distintas de un ácido nucleico diana seleccionado (es decir, secuencias que no son la diana o que están fuera de la diana).

Puede haber una variación en la actividad (por ejemplo, según se define mediante el porcentaje de reducción de los niveles de ácido nucleico diana) de los compuestos antisentido dentro de una región diana activa. En determinados aspectos, las reducciones en los niveles de ARNm de SOD-1 indican la inhibición de la expresión de SOD-1. Las reducciones en los niveles de una proteína de SOD-1 también indican la inhibición de la expresión del ARNm diana. Además, los cambios fenotípicos indican la inhibición de la expresión de SOD-1. La mejora en la función neurológica indica la inhibición de la expresión de SOD-1. La función motora mejorada indica la inhibición de la expresión de SOD-1.

Hibridación

En algunos aspectos, la hibridación se produce entre un compuesto antisentido descrito en esta invención y un ácido nucleico de SOD-1. El mecanismo más común de hibridación implica enlaces de hidrógeno (por ejemplo, enlaces de hidrógeno Watson-Crick, Hoogsteen o Hoogsteen inverso) entre nucleobases complementarias de las moléculas de ácido nucleico.

La hibridación puede producirse en condiciones variables. Las condiciones rigurosas dependen de las secuencias y se determinan según la naturaleza y la composición de las moléculas de ácido nucleico que se desea hibridar.

Los procedimientos para determinar si una secuencia es específicamente hibridable con un ácido nucleico diana son bien conocidos en la técnica. En determinados aspectos, los compuestos antisentido descritos en esta invención son específicamente hibridables con un ácido nucleico de SOD-1.

Complementariedad

Un compuesto antisentido y un ácido nucleico diana son complementarios entre sí cuando una cantidad suficiente de nucleobases del compuesto antisentido puede unirse mediante un enlace de hidrógeno con las nucleobases correspondientes del ácido nucleico diana, de manera que se produzca un efecto deseado (por ejemplo, la inhibición antisentido de un ácido nucleico diana, como un ácido nucleico de SOD-1).

Las nucleobases no complementarias entre un compuesto antisentido y un ácido nucleico de SOD-1 pueden tolerarse siempre que el compuesto antisentido siga teniendo la capacidad de hibridarse de manera específica con un ácido nucleico diana. Además, un compuesto antisentido puede hibridarse con respecto a uno o más segmentos de un ácido nucleico de SOD-1, de modo que los segmentos intermedios o adyacentes no estén implicados en el acontecimiento de hibridación (por ejemplo, una estructura en bucle, desapareamiento o estructura de horquilla).

En determinados aspectos, los compuestos antisentido descritos en esta invención o una porción específica de los mismos son o son al menos 70 %, 80 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % complementarios a un ácido nucleico de SOD-1, una región diana, un segmento diana o una porción específica de los mismos. El porcentaje de complementariedad de un compuesto antisentido con un ácido nucleico diana se puede determinar mediante procedimientos habituales.

Por ejemplo, un compuesto antisentido en el que 18 de las 20 nucleobases del compuesto antisentido son complementarias a una región diana y, por lo tanto, hibridarían específicamente, representaría el 90 por ciento de complementariedad. En este ejemplo, las nucleobases no complementarias restantes pueden agruparse o intercalarse con nucleobases complementarias y no necesitan ser contiguas entre sí o a nucleobases complementarias. De esta forma, un compuesto antisentido que tiene 18 nucleobases de longitud con 4 (cuatro) nucleobases no complementarias flanqueadas por dos regiones de complementariedad completa con el ácido nucleico diana tendría un 77,8 % de complementariedad global con el ácido nucleico diana y, por lo tanto, estaría comprendido en el alcance de la presente invención. Se puede determinar el porcentaje de complementariedad de un compuesto antisentido con una región de un ácido nucleico diana de forma habitual con programas BLAST (herramientas de búsqueda de alineación local básica) y programas PowerBLAST conocidos en la técnica (Altschul y col., J. Mol. Biol., 1990, 215, 403 410; Zhang y Madden, Genome Res., 1997, 7, 649 656). El porcentaje de homología, la identidad de secuencia o complementariedad se pueden determinar, por ejemplo, mediante el programa Gap (Wisconsin Sequence Analysis Package, Versión 8 para Unix, Genetics Computer Group, University Research Park, Madison Wis.) con ajustes por defecto, que utiliza el algoritmo de Smith y Waterman (Adv. Appl. Math., 1981 2, 482 489).

En determinados aspectos, los compuestos antisentido descritos en esta invención o porciones específicas de los mismos son totalmente complementarios (*es decir*, 100 % complementarios) a un ácido nucleico diana o una porción específica del mismo. Por ejemplo, un compuesto antisentido puede ser totalmente complementario a un ácido nucleico de SOD-1 o a una región diana o a un segmento diana o secuencia diana del mismo. Como se usa en esta

invención, "totalmente complementario" significa que cada nucleobase de un compuesto antisentido tiene la capacidad de realizar un apareamiento de bases preciso con las nucleobases correspondientes de un ácido nucleico diana. Por ejemplo, un compuesto antisentido de 20 nucleobases es totalmente complementario a una secuencia diana que tiene una longitud de 400 nucleobases, siempre que haya una porción de 20 nucleobases correspondiente del ácido nucleico diana totalmente complementaria al compuesto antisentido. Totalmente complementario también puede utilizarse en referencia a una porción específica del primer y/o el segundo ácido nucleico. Por ejemplo, una porción de 20 nucleobases de un compuesto antisentido de 30 nucleobases puede ser "totalmente complementaria" a una secuencia diana que tiene una longitud de 400 nucleobases. La porción de 20 nucleobases del oligonucleótido de 30 nucleobases es totalmente complementaria a la secuencia diana si la secuencia diana tiene una porción de 20 nucleobases correspondiente donde cada nucleobase es complementaria a la porción de 20 nucleobases del compuesto antisentido. Al mismo tiempo, todo el compuesto antisentido de 30 nucleobases puede ser o no totalmente complementario a la secuencia diana, dependiendo de si las 10 nucleobases restantes del compuesto antisentido también son complementarias a la secuencia diana.

La ubicación de una nucleobase no complementaria puede encontrarse en el extremo 5' o extremo 3' del compuesto antisentido. De manera alternativa, la nucleobase o las nucleobases no complementarias pueden estar en una posición interna del compuesto antisentido. Cuando dos o más nucleobases no complementarias están presentes, pueden ser contiguas (es decir, estar unidas) o no contiguas. En un aspecto, una nucleobase no complementaria se ubica en el segmento de ala de un oligonucleótido gapmero.

En determinados aspectos, los compuestos antisentido que tienen una longitud de, o de hasta 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 nucleobases comprenden no más de 4, no más de 3, no más de 2 o no más de 1 nucleobase(s) no complementaria(s) en relación con un ácido nucleico diana, como un ácido nucleico de SOD-1 o una porción específica del mismo.

En determinados aspectos, los compuestos antisentido que tienen una longitud de, o de hasta 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30 nucleobases comprenden no más de 6, no más de 5, no más de 4, no más de 3, no más de 2 o no más de 1 nucleobase(s) no complementaria(s) en relación con un ácido nucleico diana, como un ácido nucleico de SOD-1 o una porción específica del mismo.

Los compuestos antisentido descritos en esta invención también incluyen los que son complementarios a una porción de un ácido nucleico diana. Como se usa en esta invención, "porción" se refiere a una cantidad definida de nucleobases contiguas (es decir, unidas) dentro de una región o un segmento de un ácido nucleico diana. Una "porción" también puede referirse a una cantidad definida de nucleobases contiguas de un compuesto antisentido. En determinados aspectos, los compuestos antisentido son complementarios a al menos una porción de 8 nucleobases de un segmento diana. En determinados aspectos, los compuestos antisentido son complementarios a al menos una porción de 9 nucleobases de un segmento diana. En determinados aspectos, los compuestos antisentido son complementarios a al menos una porción de 10 nucleobases de un segmento diana. En determinados aspectos, los compuestos antisentido son complementarios a al menos una porción de 11 nucleobases de un segmento diana. En determinados aspectos, los compuestos antisentido son complementarios a al menos una porción de 12 nucleobases de un segmento diana. En determinados aspectos, los compuestos antisentido son complementarios a al menos una porción de 13 nucleobases de un segmento diana. En determinados aspectos, los compuestos antisentido son complementarios a al menos una porción de 14 nucleobases de un segmento diana. En determinados aspectos, los compuestos antisentido son complementarios a al menos una porción de 15 nucleobases de un segmento diana. También se contemplan compuestos antisentido que son complementarios a al menos una porción de 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 o más nucleobases de un segmento diana o un intervalo definido por cualesquiera dos de estos valores.

Identidad

Los compuestos antisentido descritos en esta invención también pueden tener un porcentaje de identidad definido para una secuencia de nucleótidos en particular, SEQ ID NO,o un compuesto representado por un número Isis específico o porción del mismo. Como se usa en esta invención, un compuesto antisentido es idéntico a la secuencia descrita en esta invención si tiene la misma capacidad de apareamiento de nucleobases. Por ejemplo, un ARN que contiene uracilo en lugar de timidina en una secuencia de ADN descrita se consideraría idéntico a la secuencia de ADN, ya que tanto el uracilo como la timidina se aparean con la adenina. También se contemplan las versiones acortadas y extendidas de los compuestos antisentido descritos en esta invención, así como los compuestos que tienen bases no idénticas en relación con los compuestos antisentido descritos en esta invención. Las bases no idénticas pueden ser adyacentes entre sí o estar dispersadas en todo el compuesto antisentido. El porcentaje de identidad de un compuesto antisentido se calcula según la cantidad de bases que tienen apareamiento de bases

idéntico en relación con la secuencia a la que se se está comparando.

En determinados aspectos, los compuestos antisentido o porciones de los mismos son al menos 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idénticos a uno o más de los compuestos antisentido o las SEQ ID NO, o una porción de los mismos, descritos en esta invención.

En determinados aspectos, una porción del compuesto antisentido se compara con una porción de igual longitud del ácido nucleico diana. En determinados aspectos una porción de 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 o 25 nucleobases se compara con una porción de igual longitud del ácido nucleico diana.

En determinados aspectos, una porción del oligonucleótido se compara con una porción de igual longitud del ácido nucleico diana. En determinados aspectos una porción de 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 o 25 nucleobases se compara con una porción de igual longitud del ácido nucleico diana.

Modificaciones

Un nucleósido es una combinación de azúcar y una base. La porción de nucleobase (también conocida como "base") del nucleósido es comúnmente un resto de base heterocíclica. Los nucleótidos son nucleósidos que incluyen además un grupo fosfato unido de forma covalente a la porción de azúcar del nucleósido. Para aquellos nucleósidos que incluyen un azúcar pentofuranosilo, el grupo fosfato puede estar unido al resto hidroxilo 2', 3' o 5' del azúcar. Se forman oligonucleótidos a través del enlace covalente de los nucleósidos adyacentes entre sí, para formar un oligonucleótido polimérico lineal. Dentro de la estructura de oligonucleótido, los grupos fosfato son comúnmente denominados como formadores de los enlaces internucleosídicos del oligonucleótido.

Las modificaciones de los compuestos antisentido abarcan sustituciones o cambios de enlaces internucleosídicos, restos de azúcar o nucleobases. Los compuestos antisentido modificados a menudo se prefieren con respecto a las formas nativas debido a propiedades deseables tales como, por ejemplo, captación celular mejorada, afinidad mejorada por un ácido nucleico diana, mayor estabilidad en presencia de nucleasas o mayor actividad inhibidora**.**

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

Enlaces internucleosídicos modificados

El enlace internucleosídico de origen natural de ARN y ADN es un enlace fosfodiéster de 3' a 5'. A menudo se seleccionan compuestos antisentido que tienen uno o más enlaces internucleosídicos modificados, es decir, de origen no natural, en vez de compuestos antisentido que tienen enlaces internucleosídicos de origen natural, debido a propiedades deseables como, por ejemplo, captación celular mejorada, afinidad mejorada por los ácidos nucleicos diana y mayor estabilidad en presencia de nucleasas.

Los oligonucleótidos que tienen enlaces internucleosídicos modificados incluyen enlaces internucleosídicos que conservan un átomo de fósforo, así como enlaces internucleosídicos que no tienen átomo de fósforo. Los enlaces internucleosídicos representativos que contienen fósforo incluyen, pero no se limitan a, fosfodiésteres, fosfotriésteres, metilfosfonatos, fosforamidato, y fosforotioatos. Los procedimientos para la preparación de enlaces que contienen fósforo y que no contienen fósforo son bien conocidos**.**

En determinados aspectos, los oligonucleótidos modificados dirigidos a un ácido nucleico de SOD-1 comprenden uno o más enlaces internucleosídicos modificados. En determinados aspectos, los enlaces internucleosídicos modificados se intercalan en todo el compuesto antisentido. En determinados aspectos, los enlaces internucleosídicos modificados son enlaces fosforotioato. En determinados aspectos, cada enlace internucleosídico de un oligonucleótido modificado es un enlace internucleosídico fosforotioato.

En determinados aspectos, los oligonucleótidos modificados dirigidos a un ácido nucleico de SOD-1 comprenden uno o más enlaces internucleosídicos fosfodiéster. En determinados aspectos, los oligonucleótidos modificados dirigidos a un ácido nucleico de SOD-1 comprenden al menos un enlace internucleosídico fosforotioato y al menos un enlace internucleosídico fosfodiéster. En determinados aspectos, el oligonucleótido modificado tiene un motivo de la cadena principal mixta de lo siguiente:

sosssssssssoooss,

sooossssssssoss,

sooossssssssoss,

soossssssssooss,

sooossssssssooss,

sooossssssssooss,

soooossssssssooss,

sooossssssssssoooos,

soooossssssssssooss,

sooossssssssssooss,

sososssssssssosos, y

sooossssssssssoooss, donde

s = un enlace internucleosídico fosforotioato y

o = un enlace internucleosídico fosfodiéster.

Restos de azúcar modificado

Los compuestos antisentido de la invención pueden contener opcionalmente uno o más nucleósidos, donde el grupo azúcar ha sido modificado. Tales nucleósidos de azúcar modificado pueden transmitir estabilidad de nucleasas mejorada, mayor afinidad de unión o alguna otra propiedad biológica beneficiosa a los compuestos antisentido. En determinados aspectos, los nucleósidos comprenden restos de anillo de ribofuranosa químicamente modificados. Los ejemplos de anillos de ribofuranosa modificados químicamente incluyen, sin limitación, la adición de grupos sustituyentes (incluidos los grupos sustituyentes 5' y 2', puentes de átomos del anillo no geminal para formar ácidos nucleicos bicíclicos (BNA), el reemplazo del átomo de oxígeno del anillo ribosilo con S, N(R), o $C(R_1)(R_2)$ (R, R_1 y R_2 son cada uno independientemente H, alquilo C_1-C_{12} o un grupo protector) y combinaciones de los mismos. Los ejemplos de azúcares modificados químicamente incluyen nucleósido sustituido con 2'-F-5'-metilo (véase la solicitud internacional PCTWO 2008/101157 publicada el 21/08/08 para otros nucleósidos sustituidos con 5',2'-bis descritos) o el reemplazo del átomo de oxígeno del anillo de ribosilo con S con sustitución adicional en la posición 2' (véase la solicitud de patente de los EE. UU. publicada US2005-0130923, publicada el 16 de junio de 2005) o, alternatvamente, una sustitución 5' de un BNA (véase la solicitud internacional PCT WO 2007/134181 publicada el 22/11/07 donde LNA está sustitudo con, por ejemplo, un grupo 5'-metilo o 5'-vinilo).

Los ejemplos de nucleósidos que tienen restos de azúcar modificados incluyen, sin limitación, nucleósidos que comprenden grupos sustituyentes 5'-vinilo, 5'-metilo (R o S), 4'-S, 2'-F, 2'-OCH_3, 2'-OCH_2CH_3, 2'-OCH_2CH_2F y 2'-$O(CH_2)_2OCH_3$. El sustituyente en la posición 2' se puede seleccionar de entre alilo, amino, azido, tio, O-alilo, O-alquilo C_1-C_{10}, OCF_3, OCH_2F, $O(CH_2)_2SCH_3$, $O(CH_2)_2$-O-$N(R_m)(R_n)$, O-CH_2-C(=O)-$N(R_m)(R_n)$, y O-CH_2-C(=O)-$N(R_1)$-$(CH_2)_2$-$N(R_m)(R_n)$, donde cada R_1, R_m y R_n es, independientemente, H o alquilo C_1-C_{20} sustituido o no sustituido.

Como se usa en esta invención, "nucleósidos bicíclicos" se refiere a nucleósidos modificados que comprenden un resto de azúcar bicíclico. Los ejemplos de ácidos nucleicos bicíclicos (BNA)) incluyen, sin limitación, nucleósidos que comprenden un puente entre los átomos del anillo ribosilo 4' y 2'. En determinados aspectos, los compuestos antisentido descritos en esta invención incluyen uno o más nucleósidos BNA donde el puente comprende una de las fórmulas: 4'-(CH_2)-O-2' (LNA); 4'-(CH_2)-S-2'; 4'-$(CH_2)_2$-O-2' (ENA); 4'-$CH(CH_3)$-O-2' y 4'-$CH(CH_2OCH_3)$-O-2' (y análogos de los mismos véase la patente de los EE.U. 7.399.845, concedida el 15 de julio de 2008); 4'-$C(CH_3)(CH_3)$-O-2' (y análogos del mismo véase el documento PCT/US2008/068922 publicado como el documento WO/2009/006478, publicado el 8 de enero de 2009); 4'-CH_2-$N(OCH_3)$-2' (y análogos del mismo véase el documento PCT/US2008/064591 publicado como el documento WO/2008/150729, publicado el 11 de diciembre de 2008); 4-CH_2-$ON(CH_3)$-2' (véase la

solicitud de patente de los EE.UU. publicada US2004-0171570, publicada el 2 de septiembre de 2004); 4'-CH_2-N(R)-O-2', donde R es H, alquilo C_1-C_{12}, o un grupo protector (véase la patente de los EE.UU. 7.427.672, concedida el 23 de septiembre de 2008); 4'-CH_2-C(H)(CH_3)-2' (véase Chattopadhyaya y col., J. Org. Chem., 2009, 74, 118-134); y 4'-CH_2-C(=CH_2)-2' (y análogos del mismo véase el documento PCT/US2008/066154 publicado como el documento WO 2008/154401, publicado el 8 de diciembre de 2008).

Se han presentado más nucleósidos bicíclicos en la bibliografía publicada (véase por ejemplo: Srivastava y col., J. Am. Chem Soc., 2007, 129(26) 8362-8379; Frieden y col., Nucleic Acids Research, 2003, 21, 6365-6372; Elayadi y col., Curr. Opinion Invens. Drugs, 2001, 2, 558-561; Braasch y col., Chem. Biol., 2001, 8, 1-7; Orum y col., Curr. Opinion Mol. Ther., 2001, 3, 239-243; Wahlestedt y col., Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU., 2000, 97, 5633-5638; Singh y col., Chem. Commun., 1998, 4, 455-456; Koshkin y col., Tetrahedron, 1998, 54, 3607-3630; Kumar y col., Bioorg. Med. Chem. Lett., 1998, 8, 2219-2222; Singh y col., J. Org. Chem., 1998, 63, 10035-10039; las patentes de los EE.UU.n.º: 7.399.845; 7.053.207; 7.034.133; 6.794.499; 6.770.748; 6.670.461; 6.525.191; 6.268.490; la publicación de patente de los EE.UU. n.º: US2008-0039618; US2007-0287831; US2004-0171570; las solicitudes de patente de los EE.UU., n-º de serie: 12/129.154; 61/099.844; 61/097.787; 61/086.231; 61/056.564; 61/026.998; 61/026.995; 60/989.574; las solicitudes internacionales WO 2007/134181; WO 2005/021570; WO 2004/106356; WO 94/14226; y las solicitudes internacionales n.º: PCT/US2008/068922; PCT/US2008/066154; y PCT/US2008/064591). Cada uno de los nucleósidos bicíclicos anteriores se puede preparar con una o más configuraciones de azúcar estereoquímicas que incluyen, por ejemplo, α-L-ribofuranosa y β-D-ribofuranosa (véase la solicitud internacional PCT PCT/DK98/00393, publicada el 25 de marzo de 1999 como el documento WO 99/14226).

Como se usa en esta invención, "nucleósidos monocíclicos" se refiere a nucleósidos que comprenden restos de azúcar modificados que no son restos de azúcar bicíclicos. En determinados aspectos, el resto de azúcar o análogo del resto de azúcar de un nucleósido puede estar modificado o sustituido en cualquier posición.

Como se usa en esta invención, "nucleósido bicíclico 4'-2'" o "nucleósido bicíclico 4' a 2'" se refiere a un nucleósido bicíclico que comprende un anillo de furanosa que comprende un puente que conecta dos átomos de carbono del anillo de furanosa que conecta el átomo de carbono en la posición 2' y el átomo de carbono en la posición 4' del anillo de azúcar.

En determinados aspectos, los restos de azúcar bicíclicos de los nucleósidos BNA incluyen, pero no se limitan a, compuestos que tienen al menos un puente entre los átomos de carbono 4' y 2' del resto de azúcar pentofuranosilo, que incluyen, sin limitación, puentes que comprenden 1 o de 1 a 4 grupos unidos seleccionados independientemente de entre -[$C(R_a)(R_b)]_n$-, -C(Ra)=C(Rb)-, -C(Ra)=N-, -C(=NRa)-, - C(=O)-, -C(=S)-, -O-, -$Si(R_a)_2$-, -$S(=O)_x$-, y -$N(R_a)$-; donde: x es 0, 1, o 2; n es 1, 2, 3, o 4; cada R_a y R_b es, independientemente, H, un grupo protector, hidroxilo, alquilo C_1-C_{12}, alquilo C_1-C_{12} sustituido, alquenilo C_2-C_{12}, alquenilo C_2-C_{12} sustituido, alquinilo C_2-C_{12}, alquinilo C_2-C_{12} sustituido, arilo C_5-C_{20}, arilo C_5-C_{20} sustituido, radical de heterociclo, radical de heterociclo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, radical alicíclico C_5-C_7, radical alicíclico C_5-C_7 sustituido, halógeno, OJ_1, NJ_1J_2, SJ_1, N_3, $COOJ_1$, acilo (C(=O)-H), acilo sustituido, CN, sulfonilo ($S(=O)_2$-J_1), o sulfoxilo (S(=O)-J_1); y

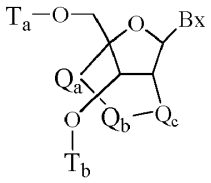
cada J_1 y J_2 es, independientemente, H, alquilo C_1-C_{12}, alquilo C_1-C_{12} sustituido, alquenilo C_2-C_{12}, alquenilo C_2-C_{12} sustituido, alquinilo C_2-C_{12}, alquinilo C_2-C_{12} sustituido, arilo C_5-C_{20}, arilo C_5-C_{20} sustituido, acilo (C(=O)-H), acilo sustituido, un radical de heterociclo, un radical de heterociclo sustituido, aminoalquilo C_1-C_{12}, aminoalquilo C_1-C_{12} sustituido o un grupo protector.

En determinados aspectos, el puente de un resto de azúcar bicíclico es, -[$C(R_a)(R_b)]_n$-, -[$C(R_a)(R_b)]_n$-O-, -$C(R_aR_b)$-N(R)-O- o -$C(R_aR_b)$-O-N(R)-. En determinados aspectos, el puente es 4'-CH_2-2', 4'-(CH2)2-2', 4'-$(CH_2)_3$-2', 4'-CH_2-O-2', 4'-$(CH_2)_2$-O-2', 4'-CH_2-O-N(R)-2' y 4'-CH_2-N(R)-O-2'- donde cada R es, independientemente, H, un grupo protector o alquilo C_1-C_{12}.

En determinados aspectos, los nucleósidos bicíclicos se definen además según la configuración isomérica. Por ejemplo, un nucleósido que comprende un puente 4'-(CH_2)-O-2', puede estar en la configuración α-L o en la configuración β-D. Anteriormente, se han incorporado los BNA α-L-metilenoxi (4'-CH_2-O-2') en oligonucleótidos antisentido que mostraban actividad antisentido (Frieden y col., Nucleic Acids Research, 2003, 21, 6365-6372).

En determinados aspectos, los nucleósidos bicíclicos incluyen los que tienen un puente 4' a 2' donde tales puentes incluyen, sin limitación, α-L-4'-(CH_2)-O-2', β-D-4'-CH_2-O-2', 4'-$(CH_2)_2$-O-2', 4'-CH_2-ON(R)-2', 4'-CH_2-N(R)-O-2', 4'-$CH(CH_3)$-O-2', 4'-CH_2-S-2', 4'-CH_2-N(R)-2', 4'-CH_2-$CH(CH_3)$-2', y 4'-$(CH_2)_3$-2', donde R es H, un grupo protector o alquilo C_1-C_{12}.v

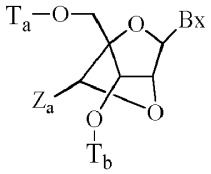
En determinado aspecto, los nucleósidos bicíclicos tienen la fórmula:



donde:

Bx es un resto de base heterocíclico;
$-Q_a-Q_b-Q_c-$ es $-CH_2-N(R_c)-CH_2-$, $-C(=O)-N(R_c)-CH_2-$, $-CH_2-O-N(R_c)-$, $-CH_2-N(R_c)-O-$ o $-N(R_c)-O-CH_2$;
R_c es alquilo C_1-C_{12} o un grupo protector amino; y
T_a y T_b son cada uno, independientemente H, un grupo protector hidroxilo, un grupo conjugado, un grupo de fósforo reactivo, un resto de fósforo o una unión covalente a un medio de soporte.

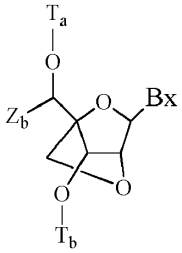
En determinados aspectos, los nucleósidos bicíclicos tienen la fórmula:



donde:

Bx es un resto de base heterocíclico;
T_a y T_b son cada uno, independientemente H, un grupo protector hidroxilo, un grupo conjugado, un grupo de fósforo reactivo, un resto de fósforo o una unión covalente a un medio de soporte.
Z_a es alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alquilo C_1-C_6 sustituido, alquenilo C_2-C_6 sustituido, alquinilo C_2-C_6 sustituido, acilo, acilo sustituido, amida sustituida, tiol o tiol sustituido.
En un aspecto, cada uno de los grupos sustituidos, es, independientemente, mono o poli sustituido con grupos sustituyentes independientemente seleccionados de entre halógeno, oxo, hidroxilo, OJ_c, NJ_cJ_d, SJ_c, N_3, $OC(=X)J_c$, y $NJ_eC(=X)NJ_cJ_d$, donde cada J_c, J_d y J_e es, independientemente, H, alquilo C_1-C_6, o alquilo C_1-C_6 sustituido y X es O o NJ_c.

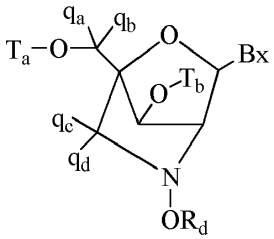
En determinados aspectos, los nucleósidos bicíclicos tienen la fórmula:



donde:

Bx es un resto de base heterocíclico;
T_a y T_b son cada uno, independientemente H, un grupo protector hidroxilo, un grupo conjugado, un grupo de fósforo reactivo, un resto de fósforo o una unión covalente a un medio de soporte.
Z_b es alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alquilo C_1-C_6 sustituido, alquenilo C_2-C_6 sustituido, alquinilo C_2-C_6 sustituido o acilo sustituido (C(=O)-).

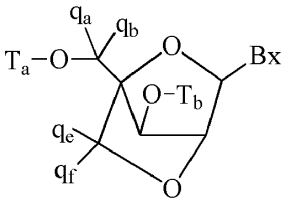
En determinados aspectos, los nucleósidos bicíclicos tienen la fórmula:



donde:

Bx es un resto de base heterocíclico;
T_a y T_b son cada uno, independientemente H, un grupo protector hidroxilo, un grupo conjugado, un grupo de fósforo reactivo, un resto de fósforo o una unión covalente a un medio de soporte.
R_d es alquilo C_1-C_6, alquilo C_1-C_6 sustituido, alquenilo C_2-C_6, alquenilo C_2-C_6 sustituido, alquinilo C_2-C_6 o alquinilo C_2-C_6 sustituido;
cada q_a, q_b, q_c y q_d es, independientemente, H, halógeno, alquilo C_1-C_6, alquilo C_1-C_6 sustituido, alquenilo C_2-C_6, alquenilo C_2-C_6 sustituido, alquinilo C_2-C_6 o alquinilo C_2-C_6 sustituido, alcoxilo C_1-C_6, alcoxilo C_1-C_6 sustituido, acilo, acilo sustituido, aminoalquilo C_1-C_6 o aminoalquilo C_1-C_6 sustituido;

En determinados aspectos, los nucleósidos bicíclicos tienen la fórmula:



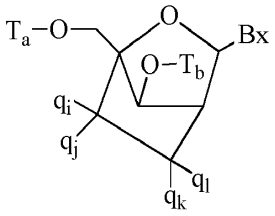
donde:

Bx es un resto de base heterocíclico;
T_a y T_b son cada uno, independientemente H, un grupo protector hidroxilo, un grupo conjugado, un grupo de fósforo reactivo, un resto de fósforo o una unión covalente a un medio de soporte.
q_a, q_b, q_e y q_f son cada uno, independientemente, hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_{12} alquilo C_1-C_{12} sustituido, alquenilo C_2-C_{12}, alquenilo C_2-C_{12} sustituido, alquinilo C_2-C_{12}, alquinilo C_2-C_{12} sustituido, alcoxi C_1-C_{12}, alcoxi C_1-C_{12} sustituido, OJ_j, SJ_j, SOJ_j, SO_2J_j, NJ_jJ_k, N_3, CN, $C(=O)OJ_j$, $C(=O)NJ_jJ_k$, $C(=O)J_j$, $O\text{-}C(=O)NJ_jJ_k$, $N(H)C(=NH)NJ_jJ_k$, $N(H)C(=O)NJ_jJ_k$ o $N(H)C(=S)NJ_jJ_k$;
o q_e y q_f juntos son $=C(q_9)(q_h)$;
q_9 y q_h son cada uno, independientemente, H, halógeno, alquilo C_1-C_{12} o alquilo C_1-C_{12} sustituido.

Se han descrito la síntesis y la preparación de nucleósidos bicíclicos de adenina, citosina, guanina, 5-metil-citosina, timina y uracilo que tienen un puente 4'-CH_2-O-2', junto con su oligomerización y propiedades de reconocimiento de ácidos nucleicos (Koshkin y col., Tetrahedron, 1998, 54, 3607-3630). La síntesis de nucleósidos bicíclicos también se ha descrito en el documento WO 98/39352 y el documento WO 99/14226.

También se han preparado análogos de diversos nucleósidos bicíclicos que tienen grupos puente 4' a 2' tales como 4'-CH_2-O-2' y 4'-CH_2-S-2' (Kumar y col., Bioorg. Med. Chem. Lett., 1998, 8, 2219-2222). También se ha descrito la preparación de dúplex de oligodesoxirribonucleótidos que comprenden nucleósidos bicíclicos para su uso como sustratos para las polimerasas de ácido nucleico (Wengel y col., documento WO 99/14226). Además, en la técnica se ha descrito la síntesis de BNA 2'-amino, un novedoso análogo de oligonucleótido de alta afinidad restringido conformacionalmente (Singh y col., J. Org.Chem., 1998, 63, 10035-10039). Además, se han preparado BNA 2'-amino y 2'-metilamino y se ha presentado previamente la estabilidad térmica de sus dúplex con cadenas complementarias de ARN y ADN.

En determinados aspectos, los nucleósidos bicíclicos tienen la fórmula:

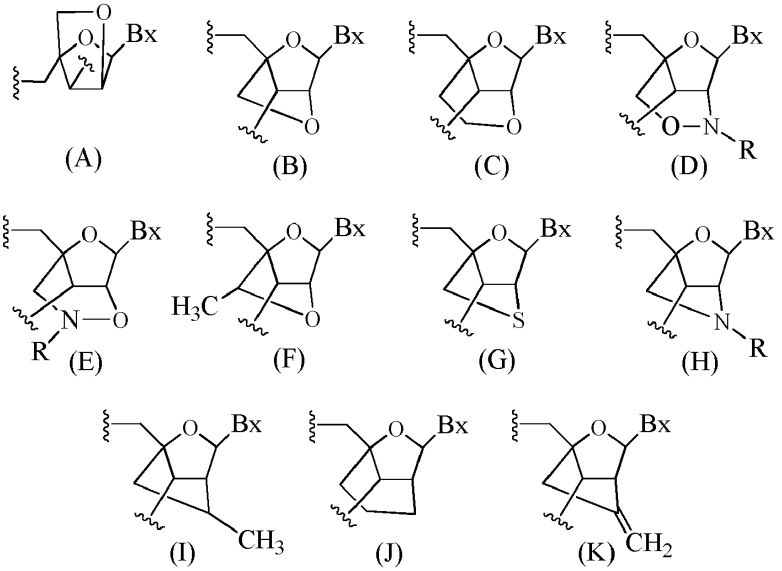


donde:

Bx es un resto de base heterocíclico;
T_a y T_b son cada uno, independientemente H, un grupo protector hidroxilo, un grupo conjugado, un grupo de fósforo reactivo, un resto de fósforo o una unión covalente a un medio de soporte;
cada q_i, q_j, q_k y q_f es, independientemente, H, halógeno, alquilo C_1-C_{12} alquilo C_1-C_{12} sustituido, alquenilo C_2-C_{12}, alquenilo C_2-C_{12} sustituido, alquinilo C_2-C_{12}, alquinilo C_2-C_{12} sustituido, alcoxi C_1-C_{12}, alcoxi C_1-C_{12} sustituido, OJj, SJj, SOJ_j, SO_2J_j, NJ_jJ_k, N_3, CN, C(=O)OJ_j, C(=O)NJ_jJ_k, C(=O)J_j, O-C(=O)NJ_jJ_k, N(H)C(=NH)NJ_jJ_k, N(H)C(=O)NJ_jJ_k o N(H)C(=S)NJ_jJ_k; y
q_i y q_j o q_i y q_k juntos son =C(q_9)(q_h), donde q_9 y q_h son cada uno, independientemente, H, halógeno, alquilo C_1-C_{12} o alquilo C_1-C_{12} sustituido.

Se han descrito un nucleósido carbocíclico bicíclico que tiene un puente 4'-$(CH_2)_3$-2' y el puente análogo de alquenilo 4'-CH=CH-CH_2-2' (Frier y col., Nucleic Acids Research, 1997, 25(22), 4429-4443 y Albaek y col., J. Org. Chem., 2006, 71, 7731-7740). También se han descrito la síntesis y la preparación de nucleósidos carbocíclicos bicíclicos, junto con su oligomerización y estudios bioquímicos (Srivastava y col., J. Am. Chem. Soc. 2007,129(26), 8362-8379).

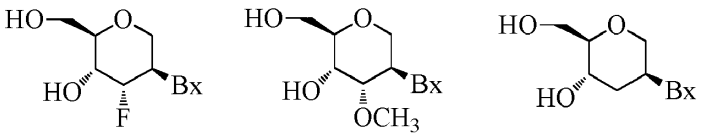
En determinados aspectos, los nucleósidos bicíclicos incluyen, pero no se limitan a, (A) BNA α-L-metilenoxi (4'-CH_2-O-2'), (B) BNA β-D-metilenoxi (4'-CH_2-O-2'), (C) BNA etilenoxi (4'-$(CH_2)_2$-O-2'), (D) BNA aminooxi (4'-CH_2-O-N(R)-2'), (E) BNA oxiamino (4'-CH_2-N(R)-O-2'), (F) BNA metil(metilenoxi) (4'-CH(CH_3)-O-2') (también denominado etilo constreñido o cEt), (G) BNA metilen-tio (4'-CH_2-S-2'), (H) BNA metilen-amino (4'-CH_2-N(R)-2'), (I) BNA metilo carbocíclico (4'-CH_2-CH(CH_3)-2') y (J) BNA propileno carbocíclico (4'-$(CH_2)_3$-2') y (K) BNA de vinilo, tal como se ilustra a continuación.



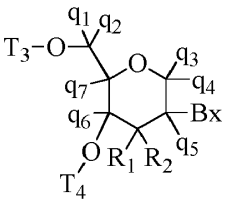
donde Bx es el resto de base y R es, independientemente, H, un grupo protector, alquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6.

Como se usa en esta invención, el término "nucleósido de tetrahidropirano modificado" o "nucleósido de THP modificado" significa un nucleósido que tiene un "azúcar" de tetrahidropirano de seis miembros sustituido por el residuo de pentofuranosilo en nucleósidos normales y puede denominarse sustituto de azúcar. Los nucleósidos de THP

modificados incluyen, pero no se limitan a, lo que se denomina en la técnica como ácido nucleico de hexitol (HNA, por su sigla en inglés), ácido nucleico de anitol (ANA, por su sigla en inglés), ácido nucleico de manitol (MNA, por su sigla en inglés) (véase Leumann, Bioorg. Med. Chem., 2002, 10, 841-854) o fluoro HNA (F-HNA) que tiene un sistema de anillo de tetrahidropiranilo como se ilustra a continuación.



En determinados aspectos, se seleccionan sustitutos de azúcar que tienen la fórmula:

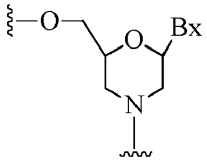


donde:

Bx es un resto de base heterocíclico;
T_3 y T_4 son cada uno, independientemente, un grupo de enlace internucleosídico que une el análogo de nucleósido de tetrahidropirano al compuesto oligomérico o uno de T_3 y T_4 es un grupo de enlace internucleosídico que une el análogo de nucleósido de tetrahidropirano a un compuesto oligomérico u oligonucleótido y el otro de T_3 y T_4 es H, un grupo protector hidroxilo, un grupo conjugado unido o un grupo terminal 5' o 3';
q_1, q_2, q_3, q_4, q_5, q_6 y q_7 son cada uno independientemente, H, alquilo C_1-C_6, alquilo C_1-C_6 sustituido, alquenilo C_2-C_6, alquenilo C_2-C_6 sustituido, alquinilo C_2-C_6 o alquinilo C_2-C_6 sustituido; y
uno de R_1 y R_2 es hidrógeno y el otro se selecciona de entre halógeno, alcoxi sustituido o no sustituido, NJ_1J_2, SJ_1, N_3, $OC(=X)J_1$, $OC(=X)NJ_1J_2$, $NJ_3C(=X)NJ_1J_2$ y CN, donde X es O, S o NJ_1 y cada J_1, J_2 y J_3 es, independientemente, H o alquilo C_1-C_6.

En determinados aspectos, q_1, q_2, q_3, q_4, q_5, q_6 y q_7 son cada uno H. En determinados aspectos, al menos uno de q_1, q_2, q_3, q_4, q_5, q_6 y q_7 es distinto de H. En determinados aspectos, al menos uno de q_1, q_2, q_3, q_4, q_5, q_6 y q_7 es metilo. En determinados aspectos, se proporcionan nucleósidos de THP donde uno de R_1 y R_2 es F. En determinados aspectos, R_1 es fluoro y R_2 es H; R_1 es metoxi y R_2 es H, y R_1 es metoxietoxi y R_2 es H.

En determinados aspectos, los sustitutos de azúcar comprenden anillos que tienen más de 5 átomos y más de un heteroátomo. Por ejemplo, se han presentado nucleósidos que comprenden restos de azúcar morfolino y su uso en compuestos oligoméricos (véase por ejemplo: Braasch y col., Biochemistry, 2002, 41, 4503-4510; y las patentes de los EE.UU. 5.698.685; 5.166.315; 5.185.444; y 5.034.506). Como se usa en esta invención, el término "morfolino" significa un sustituto de azúcar que tiene la siguiente fórmula:

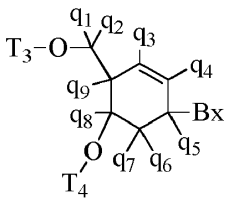


En determinados aspectos, los morfolinos pueden estar modificados, por ejemplo, mediante la adición o alteración de diversos grupos sustituyentes de la estructura de morfolino anterior. Dichos sustitutos de azúcar se denominan en esta invención "morfolinos modificados".

También se proporcionan sin limitación combinaciones de modificaciones, tales como los nucleósidos sustituidos con 2'-F-5'-metilo (véase la solicitud internacional PCT WO 2008/101157 publicada el 21/08/08 para otros nucleósidos sustituidos en 5',2'-bis descritos) y el reemplazo del átomo de oxígeno del anillo de ribosilo con S con sustitución adicional en la posición 2' (véase la solicitud de patente de los EE. UU. publicada US2005-0130923, publicada el 16

de junio de 2005) o, alternativamente, una sustitución 5' de un ácido nucleico bicíclico (véase la solicitud internacional PCT WO 2007/134181 publicada el 22/11/07 donde un nucleósido bicíclico 4'-CH_2-O-2' está sustitudo adicionalmente en la posición 5' con un 5'-metilo o un grupo 5'-vinilo). También se han descrito la síntesis y la preparación de nucleósidos carbocíclicos bicíclicos, junto con su oligomerización y estudios bioquímicos (*véase, por ejemplo,* Srivastava y col., J. Am. Chem. Soc. 2007,129(26), 8362-8379).

En determinados aspectos, los compuestos antisentido comprenden uno o más nucleósidos de ciclohexenilo modificados, que es un nucleósido que tiene un ciclohexenilo de seis miembros en lugar del residuo de pentafuranosilo en los nucleósidos de origen natural. Los nucleósidos de ciclohexenilo modificados incluyen, pero no se limitan a los descritos en la técnica (véase, por ejemplo, la solicitud PCT publicada WO2010/036696 de propiedad común, publicada el 10 de abril de 2010, Robeyns y col., J. Am. Chem Soc., 2008, 130(6), 1979-1984; Horváth y col., Tetrahedron Letters, 2007, 48, 3621-3623; Nauwelaerts y col., J. Am. Chem Soc., 2007, 129(30), 9340-9348; Gu y col., Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids, 2005, 24(5-7), 993-998; Nauwelaerts y col., Nucleic Acids Research, 2005, 33(8), 2452-2463; Robeyns y col., Acta Crystallographica, sección F: Structural Biology and Crystallization Communications, 2005, F61(6), 585-586; Gu y col., Tetrahedron, 2004, 60(9), 2111-2123; Gu y col., Oligonucleotidess, 2003, 13(6), 479-489; Wang y col., J. Org. Chem., 2003, 68, 4499-4505; Verbeure y col., Nucleic Acids Research, 2001, 29(24), 4941-4947; Wang y col., J. Org. Chem., 2001, 66, 8478-82;Wang y col., Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids, 2001, 20(4-7), 785-788; Wang y col., J. Am. Chem., 2000, 122, 8595-8602; la solicitud PCT publicada, WO 06/047842; y la solicitud PCT publicada WO 01/049687). Determinados nucleósidos de ciclohexenilo modificados tienen la fórmula X.



X

donde, independientemente, para cada uno de dichos al menos un análogo nucleósido de ciclohexenilo de fórmula X:

Bx es un resto de base heterocíclico;

T_3 y T_4 son cada uno, independientemente, un grupo de enlace internucleosídico que une el análogo de nucleósido de ciclohexenilo a un compuesto antisentido o uno de T_3 y T_4 es un grupo de enlace internucleosídico que une el análogo de nucleósido de tetrahidropirano a un compuesto antisentido y el otro de T_3 y T_4 es H, un grupo protector hidroxilo, un grupo conjugado unido o un grupo termina 5' o 3'; y

q_1, q_2, q_3, q_4, q_5, q_6, q_7, q_8 y q_9 son cada uno, independientemente, H, alquilo C_1-C_6, alquilo C_1-C_6 sustituido, alquenilo C_2-C_6, alquenilo C_2-C_6 sustituido, alquinilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6 sustituido u otro grupo sustituyente de azúcar.

Muchos otros sistemas de anillo monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos son conocidos en la técnica y son adecuados como sustitutos de azúcar que pueden ser usados para modificar nucleósidos para su incorporación en compuestos oligoméricos, tal como se proporciona en esta invención (véase, por ejemplo, el artículo de reseña:Leumann, Christian J. Bioorg. & Med. Chem., 2002, 10, 841-854). Tales sistemas de anillos pueden experimentar diversas sustituciones adicionales para mejorar adicionalmente su actividad.

Como se usa en esta invención, "azúcar modificado en 2'" significa un azúcar de furanosilo modificado en la posición 2'. En determinados aspectos, tales modificaciones incluyen sustituyentes seleccionados de entre: un haluro, que incluye, pero no se limita a, alcoxi sustituido y no sustituido, tioalquilo sustituido y no sustituido, aminoalquilo sustituido y no sustituido, alquilo sustituido y no sustituido, alilo sustituido y no sustituido y alquinilo sustituido y no sustituido. En determinados aspectos, las modificaciones 2' se seleccionan de entre sustituyentes que incluyen, pero no se limitan a: $O[(CH_2)nO]_mCH_3$, $O(CH_2)_nNH_2$, $O(CH_2)_nCH_3$, $O(CH_2)_nF$, $O(CH_2)_nONH_2$, $OCH_2C(=O)N(H)CH_3$, y $O(CH_2)_nON[(CH_2)_nCH_3]_2$, donde n y m son de 1 a aproximadamente 10. Otros grupos sustituyentes 2' también pueden seleccionarse de entre: alquilo C_1-C_{12}, alquilo sustituido, alquenilo, alquinilo, alcarilo, aralquilo, O-alcarilo u O-aralquilo,SH, SCH_3, OCN, Cl, Br, CN, CF_3, OCF_3, $SOCH_3$, $SO_2CH_3ONO_2$, NO_2, N_3, NH_2, heterocicloalquilo, heterocicloalcarilo, aminoalquilamino, polialquilamino, sililo sustituido, un grupo de escisión de ARN, un grupo indicador, un intercalador, un grupo para mejorar las propiedades farmacocinéticas, o un grupo para mejorar las propiedades farmacodinámicas de un compuesto antisentido, y otros sustituyentes que tienen propiedades similares.

En determinados aspectos, los nucleósidos modificados comprenden una cadena lateral 2'-MOE (Baker ey col, J. Biol.Chem., 1997, 272, 11944-12000). Se ha descrito que tal sustitución 2'-MOE tiene una afinidad de unión mejorada en comparación con nucleósidos no modificados y con otros nucleósidos modificados, como2'- *O*-metilo, *O*-propilo, y *O*-aminopropilo. También se ha demostrado que los oligonucleótidos que tienen el sustituyente 2'-MOE son inhibidores antisentido de la expresión génica con características prometedoras para su uso *in vivo* (Martin, Helv. Chim. Acta, 1995, 78, 486-504; Altmann y col., Chimia, 1996, 50, 168-176; Altmann y col., Biochem. Soc. Trans., 1996, 24, 630-637; y Altmann y col., Nucleosides Nucleotides, 1997, 16, 917-926).

Como se usa en esta invención, "modificado en 2'" o "sustituido en 2'" se refiere a un nucleósido que comprende un azúcar que comprende un sustituyente en la posición 2' distinto de H u OH. Los nucleósidos modificados en 2' incluyen, pero no se limitan a, nucleósidos bicíclicos donde el puente que conecta dos átomos de carbono del anillo de azúcar conecta el carbono 2' y otro carbono del anillo de azúcar; y nucleósidos con sustituyentes 2' que no forman puentes, como alilo, amino, azido, tio, O-alilo, O-alquilo C_1-C_{10}, -OCF_3, O-$(CH_2)_2$-O-CH_3, 2'-O$(CH_2)_2SCH_3$, O-$(CH_2)_2$-O-$N(R_m)(R_n)$, o O-CH_2-C(=O)-$N(R_m)(R_n)$, donde cada R_m y R_n es, independientemente, H o alquilo C_1-C_{10} sustituido o no sustituido. Los nucleósidos modificados en 2' pueden comprender además otras modficaciones, por ejemplo, en otras posiciones del azúcar y/o en la nucleobase.

Como se usa en esta invención, "2'-F" se refiere a un nucleósido que comprende un azúcar que comprende un grupo fluoro en la posición 2' del anillo de azúcar.

Como se usa en esta invención, "2'-OMe" o "2'-OCH_3", "2'-O-metilo" o "2'-metoxi" se refiere a un nucleósido que comprende un azúcar que comprende un grupo -OCH_3 en la posición 2' del anillo de azúcar.

Como se usa en esta invención, "MOE" o "2'-MOE" o "2'-$OCH_2CH_2OCH_3$" o "2'-O-metoxietilo" se refiere a un nucleósido que comprende un azúcar que comprende un grupo -$OCH_2CH_2OCH_3$ en la posición 2' del anillo de azúcar.

Los procedimientos para las preparaciones de azúcares modificados son bien conocidos por los expertos en la materia. Algunas patentes representativas de los EE.UU. que enseñan la preparación de tales azúcares modificados incluyen, sin limitación, los documentos U.S.: 4.981.957; 5.118.800; 5.319.080; 5.359.044; 5.393.878; 5.446.137; 5.466.786; 5.514.785; 5.519.134; 5.567.811; 5.576.427; 5.591.722; 5.597.909; 5.610.300; 5.627.053; 5.639.873; 5.646.265; 5.670.633; 5.700.920; 5.792.847 y 6.600.032 y la solicitud international PCT/US2005/019219, depositada el 2 de junio de 2005 y publicada como WO 2005/121371 el 22 de diciembre de 2005.

Como se usa en esta invención, "oligonucleótido" se refiere a un compuesto que comprende una pluralidad de nucleósidos unidos. En determinados aspectos, uno o más de la pluralidad de nucleósidos está modificado. En determinados aspectos, un oligonucleótido comprende uno o más ribonucleósidos (ARN) y/o desoxirribonucleósidos (ADN).

En los nucleótidos que tienen restos de azúcar modificados, los restos de nucleobases (naturales, modificados o una combinación de los mismos) se mantienen para la hibridación con un ácido nucleico diana adecuado.

En determinados aspectos, los compuestos antisentido comprenden uno o más nucleósidos que tienen restos de azúcar modificados. En determinados aspectos, el resto de azúcar modificado es 2'-MOE. En determinados aspectos, los nucleósidos modificados con 2'-MOE están dispuestos en un motivo gapmero. En determinados aspectos, el resto azúcar modificado es un nucleósido bicíclico que tiene un grupo formador de puentes (4'-$CH(CH_3)$-O-2'). En determinados aspectos, los nucleósidos modificados (4'-$CH(CH_3)$-O-2') están dispuestos en las alas de un motivo gapmero.

Composiciones y procedimientos de formulación de composiciones farmacéuticas

Los oligonucleótidos pueden mezclarse con sustancias inertes o activas farmacéuticamente aceptables para la preparación de formulaciones o composiciones farmacéuticas. Las composiciones y los procedimientos para la formulación de composiciones farmacéuticas dependen de diversos criterios que incluyen, pero no se limitan a, la vía de administración, el grado de la enfermedad o la dosis que se desea administrar.

Un compuesto antisentido dirigido a un ácido nucleico de SOD-1 puede utilizarse en composiciones farmacéuticas combinando el compuesto antisentido con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. Un diluyente farmacéuticamente aceptable incluye solución salina amortiguada con fosfato (PBS, por su sigla en inglés). PBS es un diluyente adecuado para su uso en composiciones que se suministran de forma parenteral. Por consiguiente, en un aspecto, en los procedimientos descritos en esta invención se emplea una composición farmacéutica que

comprende un compuesto antisentido dirigido a un ácido nucleico de SOD-1 y un diluyente farmacéuticamente aceptable. En determinados aspectos, el diluyente farmacéuticamente aceptable es PBS. En determinados aspectos, los compuestos antisentido es un oligonucleótido modificado.

Las composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos antisentido abarcan cualquier sal, éster o sal de tales ésteres farmacéuticamente aceptables, o cualquier otro oligonucleótido que, tras la administración a un animal, que incluye un ser humano, es capaz de proporcionar (directa o indirectamente) el metabolito biológicamente activo o residuo del mismo. Por consiguiente, por ejemplo, la descripción también se dirige a sales farmacéuticamente aceptables de compuestos antisentido, profármacos, sales farmacéuticamente aceptables de tales profármacos y otros bioequivalentes. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen, pero no se limitan a, sales de sodio y potasio.

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

Compuestos antisentido conjugados

Los compuestos antisentido pueden unirse de forma covalente a uno o más restos o conjugados que mejoran la actividad, la distribución celular o captación celular de los oligonucleótidos resultantes. Los grupos conjugados típicos incluyen restos de colesterol y restos de lípidos. Los grupos conjugados adicionales incluyen carbohidratos, fosfolípidos, biotina, fenazina, folato, fenantridina, antraquinona, acridina, fluoresceínas, rodaminas, cumarinas y colorantes.

Los compuestos antisentido también se pueden modificar para tener uno o más grupos estabilizadores unidos por lo general a uno o ambos extremos de compuestos antisentido para mejorar las propiedades como, por ejemplo, la estabilidad de la nucleasa. En los grupos estabilizadores se incluyen estructuras de casquetes. Estas modificaciones terminales protegen al compuesto antisentido que tiene ácido nucleico terminal de la degradación de exonucleasas y puede ayudar en el suministro y/o localización dentro de una célula. El casquete puede estar presente en el extremo 5' (casquete 5') o en el extremo 3' (casquete 3') o puede estar en ambos extremos. Las estructuras de casquete se conocen en la técnica e incluyen, por ejemplo, casquetes abásicos desoxi invertidos. Otros grupos estabilizadores 3' y 5' que se pueden usar para tapar uno o ambos extremos de un compuesto antisentido para transmitir estabilidad de nucleasa incluyen los descritos en el documento WO 03/004602 publicado el 16 de enero de 2003.

Cultivo celular y tratamiento con compuestos antisentido

Los efectos de los compuestos antisentido en el nivel, la actividad o la expresión de los ácidos nucleicos de SOD-1 pueden someterse a prueba *in vitro* en una diversidad de tipos celulares. Los tipos de células que se utilizan para tales análisis se pueden adquirir de los vendedores comerciales (por ejemplo, American Type Culture Collection, Manassus, VA; Zen-Bio, Inc., Research Triangle Park, NC; Clonetics Corporation, Walkersville, MD) y se cultivan según las instrucciones del vendedor utilizando reactivos disponibles en el mercado (por ejemplo, Invitrogen Life Technologies, Carlsbad, CA). Los tipos de células ilustrativas incluyen, pero no se limitan a, células HepG2, células Hep3B,, hepatocitos primarios, células A431, y células SH-SY5Y.

Pruebas in vitro de oligonucleótidos

En esta invención se describen procedimientos para el tratamiento de células con oligonucleótidos que pueden modificarse de manera adecuada para el tratamiento con otros compuestos antisentido.

Las células pueden ser tratadas con oligonucleótidos cuando las células alcanzan aproximadamente 60-80 % de confluencia en el cultivo.

Un reactivo comúnmente utilizado para introducir oligonucleótidos en células cultivadas incluye el reactivo de transfección de lípidos catiónicos LIPOFECTIN (Invitrogen, Carlsbad, CA). Los oligonucleótidos pueden mezclarse con LIPOFECTIN en OPTI-MEM 1 (Invitrogen, Carlsbad, CA) para lograr la concentración final deseada de oligonucleótido y una concentración de LIPOFECTIN, que puede variar de 2 a 12 ug/ml por 100 nM de oligonucleótido.

Otro reactivo utilizado para introducir oligonucleótidos en células cultivadas incluye LIPOFECTAMINE (Invitrogen, Carlsbad, CA). El oligonucleótido se mezcla con LIPOFECTAMINE en medio reducido en suero OPTI-MEM 1 (Invitrogen, Carlsbad, CA) para lograr la concentración deseada de oligonucleótido y una concentración de

LIPOFECTAMINE que puede variar de 2 a 12 ug/ml por 100 nM de oligonucleótido.

Otra técnica que se utiliza para introducir oligonucleótidos en células cultivadas incluye la electroporación.

Las células se tratan con oligonucleótidos con procedimientos habituales. Las células pueden recogerse 16-24 horas después del tratamiento con oligonucleótidos, momento en el cual se miden los niveles de ARN o proteína de los ácidos nucleicos diana mediante procedimientos conocidos en la técnica y descritos en esta invención. En general, cuando los tratamientos se llevan a cabo en múltiples réplicas, los datos se presentan como el promedio de los tratamientos en réplica.

La concentración de oligonucleótido que se utiliza varía de una línea celular a otra. Los procedimientos para determinar la concentración óptima de oligonucleótidos para una línea celular particular son bien conocidos en la técnica. Los oligonucleótidos se usan típicamente en concentraciones que varían de 1 nM a 300 nM cuando se transfectan con LIPOFECTAMINE. Los oligonucleótidos se utilizan en concentraciones más elevadas que varían de 625 a 20.000 nM cuando se transfectan utilizando electroporación.

Aislamiento de ARN

El análisis de ARN se puede llevar a cabo en ARN celular total o poli(A)+ ARNm. Los procedimientos de aislamiento de ARN son bien conocidos en la técnica. El ARN se prepara utilizando procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo, usando el reactivo TRIZOL (Invitrogen, Carlsbad, CA) según los protocolos recomendados por el fabricante.

Análisis de la inhibición de niveles o expresión diana

La inhibición de los niveles o la expresión de un ácido nucleico de SOD-1 se puede analizar de diversas maneras conocidas en la técnica. Por ejemplo, los niveles de ácido nucleico diana pueden cuantificarse mediante, por ejemplo, análisis Northern blot, reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por su sigla en inglés) competitiva o PCR en tiempo real cuantitativa. El análisis de ARN se puede llevar a cabo en ARN celular total o poli(A)+ ARNm. Los procedimientos de aislamiento de ARN son bien conocidos en la técnica. El análisis Northern blot también es habitual en la técnica. La PCR en tiempo real cuantitativa puede lograrse de manera conveniente usando el sistema de detección de secuencias ABI PRISM 7600, 7700, o 7900 disponible en el mercado, de PE-Applied Biosystems, Foster City, CA y se utiliza según las instrucciones del fabricante.

Análisis PCR cuantitativa en tiempo real de niveles de ARN diana

La cuantificación de los niveles de ARN diana puede lograrse mediante PCR en tiempo real cuantitativa utilizando el sistema de detección de secuencias ABI PRISM 7600, 7700 o 7900 (PE-Applied Biosystems, Foster City, CA), según las instrucciones de fabricante. Los procedimientos de PCR cuantitativa en tiempo real se conocen en la técnica.

Antes de la PCR en tiempo real, el ARN aislado se somete a una reacción con transcriptasa inversa (RT, por su sigla en inglés), que produce ADN complementario (ADNc) que a continuación se utiliza como el sustrato para la amplificación mediante PCR en tiempo real. Las reacciones con RT y PCR en tiempo real se llevan a cabo de manera secuencial en el mismo pocillo de muestra. Los reactivos de RT y PCR en tiempo real se pueden obtener de Invitrogen (Carlsbad, CA). Las reacciones de RT PCR en tiempo real se llevan a cabo mediante procedimientos conocidos por los expertos en la materia.

Las cantidades de gen (o ARN) diana obtenidas mediante PCR en tiempo real se normalizan utilizando el nivel de expresión de un gen cuya expresión es constante, como la ciclofilina A, o cuantificando el ARN total con RIBOGREEN® (Invitrogen, Inc. Carlsbad, CA). La expresión de la ciclofilina A se cuantifica mediante PCR en tiempo real, ejecutándose de forma simultánea con la diana, mediante multiplexación o por separado. El ARN total se cuantifica mediante el reactivo de cuantificación de ARN RIBOGREEN (Invetrogen, Inc. Eugene, OR). Los procedimientos de cuantificación de ARN mediante RIBOGREEN® son SOD-1ght en Jones, L.J., y col., (Analytical Biochemistry, 1998, 265, 368-374). Se utiliza un instrumento CYTOFLUOR 4000 (PE Applied Biosystems) para medir la fluorescencia de RIBOGREEN.

Las sondas y los cebadores se diseñan para que se hibriden con un ácido nucleico de SOD-1. Los procedimientos para diseñar sondas y cebadores para PCR en tiempo real se conocen en la técnica y pueden incluir el uso de software como PRIMER EXPRESS Software (Applied Biosystems, Foster City, CA).

Análisis de los niveles de proteína

La inhibición antisentido de los ácidos nucleicos de SOD-1 se puede evaluar mediante la medición de los niveles de proteína de SOD-1. Los niveles de proteína de SOD-1 pueden evaluarse o cuantificarse de diferentes formas conocidas en la técnica, como la inmunoprecipitación, el análisis de Western blot (inmunotransferencia), el ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA), ensayos cuantitativos de proteínas, ensayos de la actividad de las proteínas (por ejemplo, ensayos de la actividad de la caspasa), inmunohistoquímica, inmunocitoquímica o clasificación de células activadas por fluorescencia (FACS). Los anticuerpos dirigidos a una diana se pueden identificar y obtener a partir de diversas fuentes, como el catálogo de anticuerpos de MSRS (Aerie Corporation, Birmingham, MI) o pueden prepararse mediante procedimientos convencionales de generación de anticuerpos monoclonales o policlonales conocidos en la técnica. En determinados aspectos, los compuestos en esta invención proporcionan una reducción mejorada en los niveles de proteína.

Pruebas in vivo de compuestos antisentido

Los compuestos antisentido, por ejemplo, los oligonucleótidos modificados, se someten a prueba en animales para evaluar su capacidad para inhibir la expresión de SOD-1 y producir cambios fenotípicos, tal como la función motora mejorada. En determinados aspectos, la función motora se mide mediante análisis de iniciación al caminar, rotarod, fuerza de agarre, ascenso al poste, rendimiento en campo abierto, barra de equilibrio, prueba de huella de la pata trasera en el animal. Las pruebas se pueden realizar en animales normales o en modelos experimentales de enfermedades. Para la administración en animales, los oligonucleótidos se formulan en un diluyente farmacéuticamente aceptable, tal como solución salina amortiguada con fosfato. La administración incluye vías de administración parenteral, como intraperitoneal, intravenosa y subcutánea. La dosificación de oligonucleótidos y la frecuencia de dosificación dependen de múltiples factores, tales como, pero no se limitan a, la vía de administración y el peso corporal del animal. Después de un período de tratamiento con oligonucleótidos, se aísla ARN del tejido del SNC o el LCR y se miden los cambios en la expresión de ácidos nucleicos de SOD-1.

Algunas indicaciones

En determinados aspectos, en esta invención se describen procedimientos, compuestos y composiciones para tratar a un individuo que comprenden administrar una o más composiciones farmacéuticas descritas en esta invención. En determinados aspectos, el individuo tiene una enfermedad neurodegenerativa. En determinados aspectos, el individuo está en riesgo de desarrollar una enfermedad neurodegenerativa, que incluye, pero no se limita a, la esclerosis lateral amiotrófica (ELA). En determinados aspectos, se ha identificado que el individuo tiene una enfermedad asociada a SOD-1. En determinados aspectos, en esta invención se describen procedimientos para reducir profilácticamente la expresión de SOD-1 en un individuo. Determinados aspectos incluyen el tratamiento de un individuo que lo necesita mediante la administración a un individuo de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto antisentido dirigido a un ácido nucleico de SOD-1.

En un aspecto, la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto antisentido dirigido a un ácido nucleico de SOD-1 se acompaña del monitoreo de los niveles de SOD-1 en un individuo para determinar la respuesta de un individuo a la administración del compuesto antisentido. Un médico puede utilizar la respuesta de un individuo a la administración del compuesto antisentido para determinar la cantidad y duración de la intervención terapéutica.

En determinados aspectos, la administración de un compuesto antisentido dirigido a un ácido nucleico de SOD-1 provoca una reducción de la expresión de SOD-1 en al menos un 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 o 100 %, o un intervalo definido por cualesquiera dos de estos valores. En determinados aspectos, la administración de un compuesto antisentido dirigido a un ácido nucleico de SOD-1 provoca una función motora mejorada en un animal. En determinados aspectos, la administración de un compuesto antisentido de SOD-1 mejora la función motora en al menos un 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 o 100 %, o un intervalo definido por cualesquiera dos de estos valores.

En determinados aspectos, las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto antisentido dirigido a SOD-1 se utilizan para la preparación de un medicamento para tratar a un paciente que padece o es susceptible de padecer una enfermedad neurodegenerativa incluida la esclerosis lateral amiotrófica (ELA).

Algunas composiciones comparativas

Los oligonucleótidos antisentido dirigidos a SOD-1 humano se describieron en una publicación anterior (véase el documento WO 2005/040180). Varios oligonucleótidos (ISIS 333611, ISIS 146144, ISIS 146145, ISIS 150437, ISIS 150441, ISIS 150443, ISIS 150444, ISIS 150445, ISIS 150446, ISIS 150447, ISIS 150448, ISIS 150449, ISIS 150452, ISIS 150454, ISIS 150458, ISIS 150460, 150462-150467, ISIS 150470, ISIS 150472, ISIS 150474, ISIS 150475, ISIS 150476, ISIS 150479-150483, ISIS 150488, ISIS 150489, ISIS 150490, ISIS 150491-150493, ISIS 150495-150498, ISIS 150511, ISIS 333605, ISIS 333606, ISIS 333609-333617, ISIS 333619, ISIS 333620-333636, ISIS 333638 e ISIS 333640) descritos en esta invención, se usaron como compuestos de comparación en pantallas seleccionadas para los nuevos compuestos antisentido descritos en esta invención.

En determinados aspectos, ISIS 333611, un gapmero 5-10-5 MOE, que tiene una secuencia de (de 5' a 3') CCGTCGCCCTTCAGCACGCA (incorporado en esta invención como la SEQ ID NO:21), donde cada enlace internucleosídico es un enlace fosforotioato, cada citosina es una 5-metilcitosina, y cada uno de los nucleósidos 1-5 y 16-20 (de 5' a 3') comprenden un resto 2'-O-metoxietilo se usó como compuesto de comparación. ISIS 333611 fue seleccionado como un compuesto de comparación porque presentaba altos niveles de inhibición dependiente de la dosis en diversos estudios como se describe enel documento WO 2005/040180. Además, los ensayos clínicos de fase 1 en humanos se completaron con ISIS 333611. Véase,MILLER y col., "An antisense oligonucleotide against SOD1 delivered intrathecally for patients with SOD1 familial amyotrophic lateral sclerosis: a phase 1, randomised, first-in-man study" Lancet Neurol. (2013) 12(5): 435-442. Por lo tanto, ISIS 333611 se consideró un compuesto altamente eficaz y potente con un perfil de seguridad aceptable (tal que se sometió a prueba en pacientes humanos).

En determinados aspectos, los compuestos descritos en esta invención se benefician de una o más propiedades mejoradas en relación con los compuestos antisentido descritos en el documento WO 2005/040180. Algunas de las propiedades mejoradas se demuestran en los ejemplos proporcionados en esta invención. En determinados aspectos, los compuestos descritos en esta invención son más eficaces, potentes, y/o tolerables en diversos estudios in vitro e in vivo que los compuestos de comparación descritos en esta invención, incluido ISIS 333611. En determinados aspectos, ISIS 666853, ISIS 666859, ISIS 666919, ISIS 666921, ISIS 666922, ISIS 666869, ISIS 666870 e ISIS 666867 son más eficaces y/o potentes en diversos estudios in vitro e in vivo que los compuestos de comparación descritos en esta invención, incluido ISIS 333611. En determinados aspectos, ISIS 666853, ISIS 666859, ISIS 666919, ISIS 666921, ISIS 666922, ISIS 666869, ISIS 666870 e ISIS 666867 son más tolerables en uno o más ensayos de tolerabilidad en animales que los compuestos de comparación descritos en esta invención, incluido ISIS 333611. Esto, a pesar de que 333611 es lo suficientemente bien tolerado como para avanzar a ensayos clínicos en humanos.

En determinados aspectos, determinados compuestos descritos en esta invención son más eficaces que los compuestos de comparación en virtud de una CI50 *in vitro* de menos de 2 µM, menos de 1,9 µM, menos de 1,8 µM, menos de 1,7 µM, menos de 1,6 µM, menos de 1,5 µM, menos de 1,4 µM, menos de 1,3 µM, menos de 1,2 µM, menos de 1,1 µM, menos de 1 µM, menos de 0,9 µM, menos de 0,8 µM, menos de 0,7 µM, menos de 0,6 µM, o menos de 0,5 µM menos de 0,4 µM, menos de 0,3 µM, menos de 0,2 µM, menos de 0,1 µM, cuando se somete a prueba en células humanas, por ejemplo, en las líneas celulares HepG2 A431 o SH-SY5Y (por ejemplo, véase los ejemplos 6-11).

En determinados aspectos, determinados compuestos descritos en esta invención son más eficaces que los compuestos de comparación en virtud de su capacidad para inhibir la expresión de SOD-1 in vivo. En determinados aspectos, los compuestos inhiben SOD-1 en la médula espinal lumbar y la médula espinal cervical en al menos 60 %, al menos 65 %, al menos 70 %, al menos 75 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 % o al menos 95 % en, por ejemplo, un modelo de animal transgénico.

En determinados aspectos, determinados compuestos descritos en esta invención son más tolerables que los compuestos de comparación sobre la base de niveles reducidos de marcadores microgliales (por ejemplo, IBA1), niveles reducidos de marcadores astrocíticos (por ejemplo, GFAP), y/o Puntajes FOB en ratas, ratones y/o monos. Véase, por ejemplo, los ejemplos 14, 15, 18, y 19.

ISIS 666853

Por ejemplo, como se proporciona en el ejemplo 12 (más adelante), ISIS 666853 logró un 81 % de inhibición en la médula espinal lumbar y un 74 % en la médula espinal cervical de un modelo de rata transgénica SOD-1 cuando se dosificó con 30 µl de solución de 16,67 mg/ml de oligonucleótido de diluido en PBS (dosis final de 500 µg), mientras que ISIS 333611 logró un 51 % de inhibición en la médula espinal lumbar y un 47 % de inhibición en la médula espinal cervical.

Por ejemplo, como se proporciona en el ejemplo 14 (más adelante), ISIS 666853 logró un puntaje FOB de 0, mientras

que ISIS 333611 logró un puntaje FOB de 4 en ratas Sprague-Dawley después de 3 horas cuando se trató con 3 mg de oligonucleótido. Los niveles de marcador microglial (IBA1) y los niveles de marcador astrocítico (GFAP) también se redujeron en ratas tratadas con ISIS 666853 en comparación con ratas tratadas con ISIS 333611.

Por ejemplo, como se proporciona en el ejemplo 15 (más adelante), ISIS 666853 logró una DE_{50} de 81,3 y 242,6 en tejido lumbar y tejido cervical (respectivamente) en ratas transgénicas SOD-1 cuando se trató por vía intratecal con 10, 30, 100, 300 o 3000 µg de oligonucleótido. La DE_{50}en tejidos lumbares y cervicales no se pudo calcular en ratas transgénicas tratadas con ISIS 333611 porque la concentración más alta que se sometió a prueba (3.000 µg) presentó para inhibir ARNm de SOD-1 humano mayor que 55-65 %.

Por ejemplo, como se proporciona en el ejemplo 16 (más adelante), a dosis de 1 mg y 3 mg, ISIS 666853 logró puntajes FOB de 3 horas de 0,0 y 0,5 (respectivamente) mientras que ISIS 333611 logró puntajes FOB de 3,0 y 4,9 (respectivamente). A dosis de 1 mg y 3 mg, ISIS 666853 logró puntajes FOB de 8 semanas de 0,0 y 0,0 (respectivamente) mientras que ISIS 333611 logró puntajes FOB de 0,0 y 1,2 (respectivamente).

Por ejemplo, como se proporciona en el ejemplo 17 (más adelante), ISIS 666853 logró una DE_{50} de 136 y 188 en tejido lumbar y tejido cortical (respectivamente) mientras que ISIS 333611 logró una DE_{50} de 401 y 786 en tejido lumbar y tejido cortical (respectivamente) en ratones transgénicos SOD-1 cuando se trató con un bolo ventricular intracerebral de 10, 30, 100, 300 o 700 µg de oligonucleótido.

Por ejemplo, como se proporciona en el ejemplo 18 (más adelante), ISIS 666853 logró un puntaje FOB de 1,25, mientras que ISIS 333611 logró un puntaje FOB de 6,5 en ratones C57bl6 después de 3 horas cuando se trató con 700 µg de oligonucleótido. Los niveles de marcador microglial (IBA1) y los niveles de marcador astrocítico (GFAP) también se redujeron en ratones tratados con ISIS 666853 en comparación con ratones tratados con ISIS 333611.

ISIS 666859

Por ejemplo, como se proporciona en el ejemplo 12 (más adelante), ISIS 666859 logró un 79 % de inhibición en la médula espinal lumbar y un 64 % en la médula espinal cervical de un modelo de rata transgénica SOD-1 cuando se dosificó con 30 µl de solución de 16,67 mg/ml de oligonucleótido diluido en PBS (dosis final de 500 µg), mientras que ISIS 333611 logró un 51 % de inhibición en la médula espinal lumbar y un 47 % de inhibición en la médula espinal cervical.

Por ejemplo, como se proporciona en el ejemplo 14 (más adelante), ISIS 666859 logró un puntaje FOB de 1, mientras que ISIS 333611 logró un puntaje FOB de 4 en ratas Sprague-Dawley después de 3 horas cuando se trató con 3 mg de oligonucleótido. Los niveles de marcador microglial (IBA1) y los niveles de marcador astrocítico (GFAP) también se redujeron en ratas tratadas con ISIS 666859 en comparación con ratas tratadas con ISIS 333611.

Por ejemplo, como se proporciona en el ejemplo 15 (más adelante), ISIS 666859 logró una DE_{50} de 74,0 y 358,8 en tejido lumbar y tejido cervical (respectivamente) en ratas transgénicas SOD-1 cuando se trató por vía intratecal con 10, 30, 100, 300 o 3000 µg de oligonucleótido. La DE_{50}en tejidos lumbares y cervicales no se pudo calcular en ratas transgénicas tratadas con ISIS 333611 porque la concentración más alta que se sometió a prueba (3.000 µg) presentó para inhibir ARNm de SOD-1 humano mayor que 55-65 %.

Por ejemplo, como se proporciona en el ejemplo 16 (más adelante), a dosis de 1 mg y 3 mg, ISIS 666859 logró puntajes FOB de 3 horas de 0,0 y 2,1 (respectivamente) mientras que ISIS 333611 logró puntajes FOB de 3,0 y 4,9 (respectivamente). A dosis de 1 mg y 3 mg, ISIS 666859 logró puntajes FOB de 8 semanas de 0,0 y 0,3 (respectivamente) mientras que ISIS 333611 logró puntajes FOB de 0,0 y 1,2 (respectivamente).

Por ejemplo, como se proporciona en el ejemplo 17 (más adelante), ISIS 666859 logró una DE_{50} de 106 y 206 en tejido lumbar y tejido cortical (respectivamente) mientras que ISIS 333611 logró una DE_{50} de 401 y 786 en tejido lumbar y tejido cortical (respectivamente) en ratones transgénicos SOD-1 cuando se trató con un bolo ventricular intracerebral de 10, 30, 100, 300 o 700 µg de oligonucleótido.

Por ejemplo, como se proporciona en el ejemplo 18 (más adelante), ISIS 666859 logró un puntaje FOB de 1,75, mientras que ISIS 333611 logró un puntaje FOB de 6,5 en ratones C57bl6 después de 3 horas cuando se trató con 700 µg de oligonucleótido. Los niveles de marcador microglial (IBA1) y los niveles de marcador astrocítico (GFAP) también se redujeron en ratones tratados con ISIS 666859 en comparación con ratones tratados con ISIS 333611.

ISIS 666919

Por ejemplo, como se proporciona en el ejemplo 12 (más adelante), ISIS 666919 logró un 76 % de inhibición en la médula espinal lumbar y un 68 % en la médula espinal cervical de un modelo de rata transgénica SOD-1 cuando se dosificó con 30 µl de solución de 16,67 mg/ml de oligonucleótido diluido en PBS (dosis final de 500 µg), mientras que ISIS 333611 logró un 51 % de inhibición en la médula espinal lumbar y un 47 % de inhibición en la médula espinal cervical.

Por ejemplo, como se proporciona en el ejemplo 14 (más adelante), ISIS 666919 logró un puntaje FOB de 2, mientras que ISIS 333611 logró un puntaje FOB de 4 en ratas Sprague-Dawley después de 3 horas cuando se trató con 3 mg de oligonucleótido. Los niveles de marcador microglial (IBA1) y los niveles de marcador astrocítico (GFAP) también se redujeron en ratas tratadas con ISIS 666919 en comparación con ratas tratadas con ISIS 333611.

Por ejemplo, como se proporciona en el ejemplo 15 (más adelante), ISIS 666919 logró una DE_{50} de 104,1 y 613,5 en tejido lumbar y tejido cervical (respectivamente) en ratas transgénicas SOD-1 cuando se trató por vía intratecal con 10, 30, 100, 300 o 3000 µg de oligonucleótido. La DE_{50}en tejidos lumbares y cervicales no se pudo calcular en ratas transgénicas tratadas con ISIS 333611 porque la concentración más alta que se sometió a prueba (3.000 µg) presentó para inhibir ARNm de SOD-1 humano mayor que 55-65 %.

Por ejemplo, como se proporciona en el ejemplo 16 (más adelante), a dosis de 1 mg y 3 mg, ISIS 666919 logró puntajes FOB de 3 horas de 1,3 y 3,5 (respectivamente) mientras que ISIS 333611 logró puntajes FOB de 3,0 y 4,9 (respectivamente). A dosis de 1 mg y 3 mg, ISIS 666919 logró puntajes FOB de 8 semanas de 0,0 y 0,1 (respectivamente) mientras que ISIS 333611 logró puntajes FOB de 0,0 y 1,2 (respectivamente).

Por ejemplo, como se proporciona en el ejemplo 17 (más adelante), ISIS 666919 logró una DE_{50} de 168 en tejido lumbar mientras que ISIS 333611 logró una DE_{50} de 401 en tejido lumbar en ratones transgénicos SOD-1 cuando se trató con un bolo ventricular intracerebral de 10, 30, 100, 300 o 700 µg de oligonucleótido.

Por ejemplo, como se proporciona en el ejemplo 18 (más adelante), ISIS 666919 logró un puntaje FOB de 0,0, mientras que ISIS 333611 logró un puntaje FOB de 6,5 en ratones C57bl6 después de 3 horas cuando se trató con 700 µg de oligonucleótido. Los niveles de marcador microglial (IBA1) y los niveles de marcador astrocítico (GFAP) también se redujeron en ratones tratados con ISIS 666919 en comparación con ratones tratados con ISIS 333611.

ISIS 666921

Por ejemplo, como se proporciona en el ejemplo 12 (más adelante), ISIS 66621 logró un 71 % de inhibición en la médula espinal lumbar y un 65 % en la médula espinal cervical de un modelo de rata transgénica SOD-1 cuando se dosificó con 30 µl de solución de 16,67 mg/ml de oligonucleótido diluido en PBS (dosis final de 500 µg), mientras que ISIS 333611 logró un 51 % de inhibición en la médula espinal lumbar y un 47 % de inhibición en la médula espinal cervical.

Por ejemplo, como se proporciona en el ejemplo 14 (más adelante), ISIS 666921 logró un puntaje FOB de 2, mientras que ISIS 333611 logró un puntaje FOB de 4 en ratas Sprague-Dawley después de 3 horas cuando se trató con 3 mg de oligonucleótido. Los niveles de marcador microglial (IBA1) y los niveles de marcador astrocítico (GFAP) también se redujeron en ratas tratadas con ISIS 666919 en comparación con ratas tratadas con ISIS 333611.

ISIS 666922

Por ejemplo, como se proporciona en el ejemplo 12 (más adelante), ISIS 666922 logró un 67 % de inhibición en la médula espinal lumbar y un 62 % en la médula espinal cervical de un modelo de rata transgénica SOD-1 cuando se dosificó con 30 µl de solución de 16,67 mg/ml de oligonucleótido diluido en PBS (dosis final de 500 µg), mientras que ISIS 333611 logró un 51 % de inhibición en la médula espinal lumbar y un 47 % de inhibición en la médula espinal cervical.

Por ejemplo, como se proporciona en el ejemplo 14 (más adelante), ISIS 666922 logró un puntaje FOB de 3, mientras que ISIS 333611 logró un puntaje FOB de 4 en ratas Sprague-Dawley después de 3 horas cuando se trató con 3 mg de oligonucleótido. Los niveles de marcador microglial (IBA1) y los niveles de marcador astrocítico (GFAP) también se redujeron en ratas tratadas con ISIS 666919 en comparación con ratas tratadas con ISIS 333611.

ISIS 666869

Por ejemplo, como se proporciona en el ejemplo 12 (más adelante), ISIS 666869 logró un 82 % de inhibición en la médula espinal lumbar y un 81 % en la médula espinal cervical de un modelo de rata transgénica SOD-1 cuando se dosificó con 30 µl de solución de 16,67 mg/ml de oligonucleótido diluido en PBS (dosis final de 500 µg), mientras que ISIS 333611 logró un 51 % de inhibición en la médula espinal lumbar y un 47 % de inhibición en la médula espinal cervical.

ISIS 666870

Por ejemplo, como se proporciona en el ejemplo 12 (más adelante), ISIS 666870 logró un 76 % de inhibición en la médula espinal lumbar y un 68 % en la médula espinal cervical de un modelo de rata transgénica SOD-1 cuando se dosificó con 30 µl de solución de 16,67 mg/ml de oligonucleótido diluido en PBS (dosis final de 500 µg), mientras que ISIS 333611 logró un 51 % de inhibición en la médula espinal lumbar y un 47 % de inhibición en la médula espinal cervical.

Por ejemplo, como se proporciona en el ejemplo 15 (más adelante), ISIS 666870 logró una DE_{50} de 139,4 y 1111 en tejido lumbar y tejido cervical (respectivamente) en ratas transgénicas SOD-1 cuando se trató por vía intratecal con 10, 30, 100, 300 o 3000 µg de oligonucleótido. La DE_{50}en tejidos lumbares y cervicales no se pudo calcular en ratas transgénicas tratadas con ISIS 333611 porque la concentración más alta que se sometió a prueba (3.000 µg) presentó para inhibir ARNm de SOD-1 humano mayor que 55-65 %.

Por ejemplo, como se proporciona en el ejemplo 17 (más adelante), ISIS 666870 logró una DE_{50} de 148 y 409 en tejido lumbar y tejido cortical (respectivamente) mientras que ISIS 333611 logró una DE_{50} de 401 y 786 en tejido lumbar y tejido cortical (respectivamente) en ratones transgénicos SOD-1 cuando se trató con un bolo ventricular intracerebral de 10, 30, 100, 300 o 700 µg de oligonucleótido.

Por ejemplo, como se proporciona en el ejemplo 18 (más adelante), ISIS 666870 logró un puntaje FOB de 4,75, mientras que ISIS 333611 logró un puntaje FOB de 6,5 en ratones C57bl6 después de 3 horas cuando se trató con 700 µg de oligonucleótido.

ISIS 666867

Por ejemplo, como se proporciona en el ejemplo 12 (más adelante), ISIS 666867 logró un 59 % de inhibición en la médula espinal lumbar y un 48 % en la médula espinal cervical de un modelo de rata transgénica SOD-1 cuando se dosificó con 30 µl de solución de 16,67 mg/ml de oligonucleótido diluido en PBS (dosis final de 500 µg), mientras que ISIS 333611 logró un 51 % de inhibición en la médula espinal lumbar y un 47 % de inhibición en la médula espinal cervical.

Algunas composiciones

1. ISIS 666853

En determinados aspectos, ISIS 666853 se caracteriza como un gapmero 5-10-5 MOE, que tiene una secuencia de (de 5' a 3') CAGGATACATTTCTACAGCT (incorporada en esta invención como la SEQ ID NO:725), donde cada uno de los nucleósidos 1-5 y 16-20 son nucleósidos modificados con 2'-O-metoxietilrribosa, y cada uno de los nucleósidos 6-15 son 2'-desoxinucleósidos, donde los enlaces internucleosídicos entre los nucleósidos 2 a 3, 4 a 5, 16 a 17 y 18 a 19 son enlaces fosfodiéster y los enlaces internucleosídicos entre los nucleósidos 1 a 2, 3 a 4, 5 a 6, 6 a 7, 7 a 8, 8 a 9, 9 a 10, 10 a 11, 11 a 12, 12 a 13, 13 a 14, 14 a 15, 15 a 16, 17 a 18 y 19 a 20 son enlaces fosforotioato, y donde cada citosina es una 5-metilcitosina.

En determinados aspectos, ISIS 666853 se describe mediante la siguiente notación química: mCes Aeo Ges Geo Aes Tds Ads mCds Ads Tds Tds Tds mCds Tds Ads mCeo Aes Geo mCes Te; donde,

A = una adenina,

mC = una 5-metilcitosina

G = una guanina,

T = una timina,

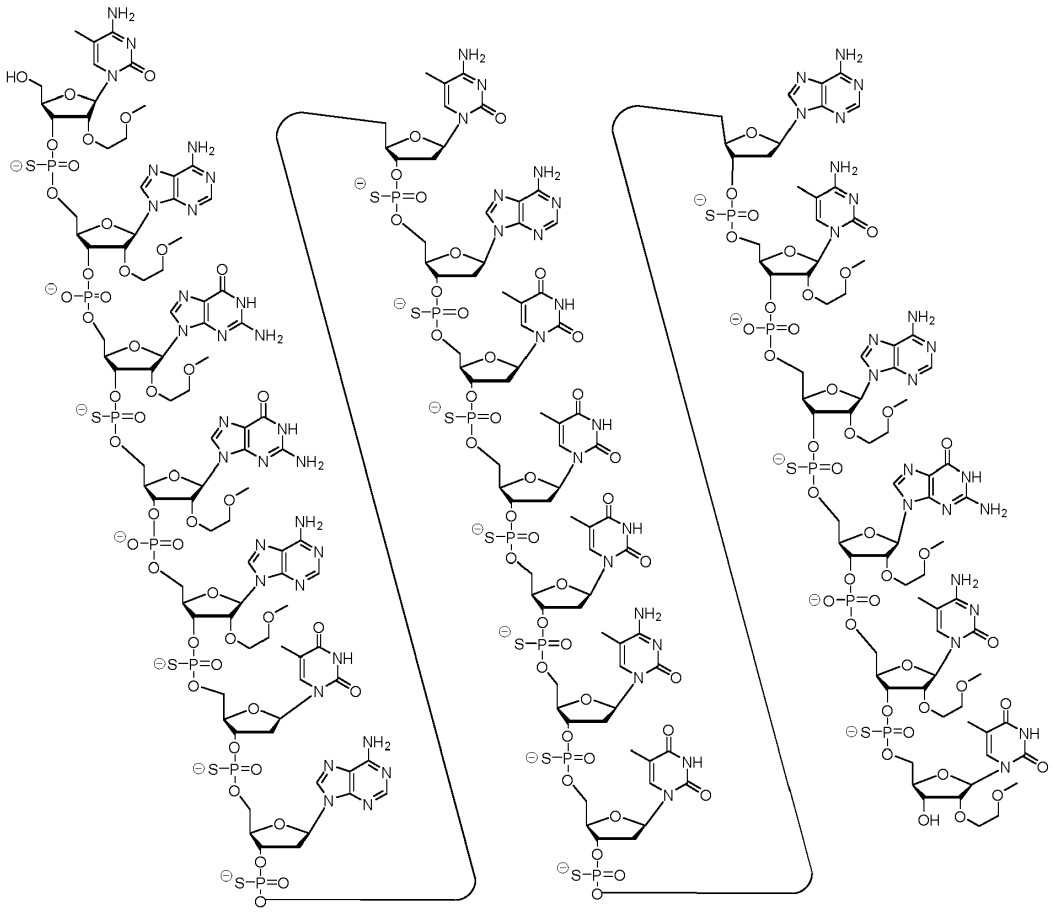
e = un azúcar modificado con 2'-O-metoxietilrribosa,

d = un azúcar 2'-desoxirribosa,

s = un enlace internucleosídico fosforotioato y

o = un enlace internucleosídico fosfodiéster.

En determinados aspectos, ISIS 666853 se describe mediante la siguiente estructura química:



Estructura 1. ISIS 666853

2. ISIS 666859

En determinados aspectos, ISIS 666859 se caracteriza como un oligonucleótido modificado, que tiene la secuencia de nucleobases (de 5' a 3') TTAATGTTTATCAGGAT (incorporada en esta invención como la SEQ ID NO:1351), que consiste en diecisiete nucleósidos, donde cada uno de los nucleósidos 1-4 y 15-17 son nucleósidos 2'-O-metoxietilrribosa, donde cado de los nucleósidos 13 y 14 son nucleósidos modificados con cEt, donde cada uno de los nucleósidos 5-12 son 2'-desoxirribonucleósidos, donde los enlaces internucleosídicos entre los nucleósidos 2 a 3, 3 a 4, 13 a 14 y 14 a 15 son enlaces fosfodiéster y los enlaces internucleosídicos entre los nucleósidos 1 a 2, 4 a 5, 5 a 6, 6 a 7, 7 a 8, 8 a 9, 9 a 10, 10 a 11, 11 a 12, 12 a 13, 15 a 16 y 16 a 17 son enlaces fosforotioato, y donde cada citosina es una 5-metilcitosina.

En determinados aspectos, ISIS 666859 se describe mediante la siguiente notación química: Tes Teo Aeo Aes Tds Gds Tds Tds Tds Ads Tds mCds Ako Gko Ges Aes Te; donde,

A = una adenina,

mC = una 5-metilcitosina

G = una guanina,

T = una timina,

e = un azúcar modificado con 2'-O-metoxietilrribosa,

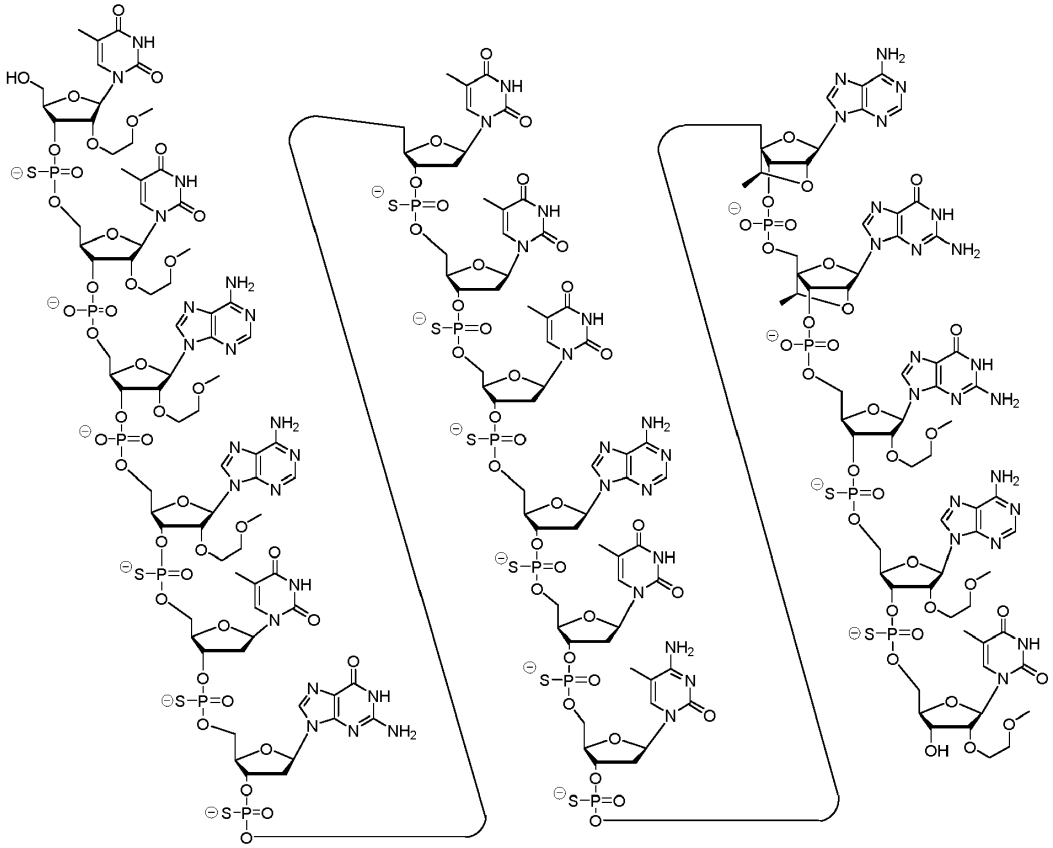
k = un azúcar modificado con cET,

d = un azúcar 2'-desoxirribosa,

s = un enlace internucleosídico fosforotioato y

o = un enlace internucleosídico fosfodiéster.

En determinados aspectos, ISIS 666859 se describe mediante la siguiente estructura química:



Estructura 2. ISIS 666859

3. ISIS 666919

En determinados aspectos, ISIS 666919 se caracteriza como un oligonucleótido modificado, que tiene la secuencia de nucleobases (de 5' a 3') GGATACATTTCTACAGC (incorporada en esta invención como la SEQ ID NO:1342), que consiste en diecisiete nucleósidos, donde cada uno de los nucleósidos 1-4 y 16-17 son nucleósidos modificados con 2'-O-metoxietilrribosa, donde cada uno de los nucleósidos 14 y 15 son nucleósidos modificados con cEt, donde cada

uno de los nucleósidos 5-13 son 2'-desoxirribonucleósidos, donde los enlaces internucleosídicos entre los nucleósidos 2 a 3, 3 a 4, 4 a 5 y 14 a 15 son enlaces fosfodiéster y los enlaces internucleosídicos entre los nucleósidos 1 a 2, 5 a 6, 6 a 7, 7 a 8, 8 a 9, 9 a 10, 10 a 11, 11 a 12, 12 a 13, 13 a 14, 15 a 16 y 16 a 17 son enlaces fosforotioato, y donde cada citosina es una 5-metilcitosina.

En determinados aspectos, ISIS 666919 se describe mediante la siguiente notación química: Ges Geo Aeo Teo Ads mCds Ads Tds Tds Tds mCds Tds Ads mCko Aks Ges mCe; donde,

A = una adenina,

mC = una 5-metilcitosina

G = una guanina,

T = una timina,

e = un azúcar modificado con 2'-O-metoxietilrribosa,

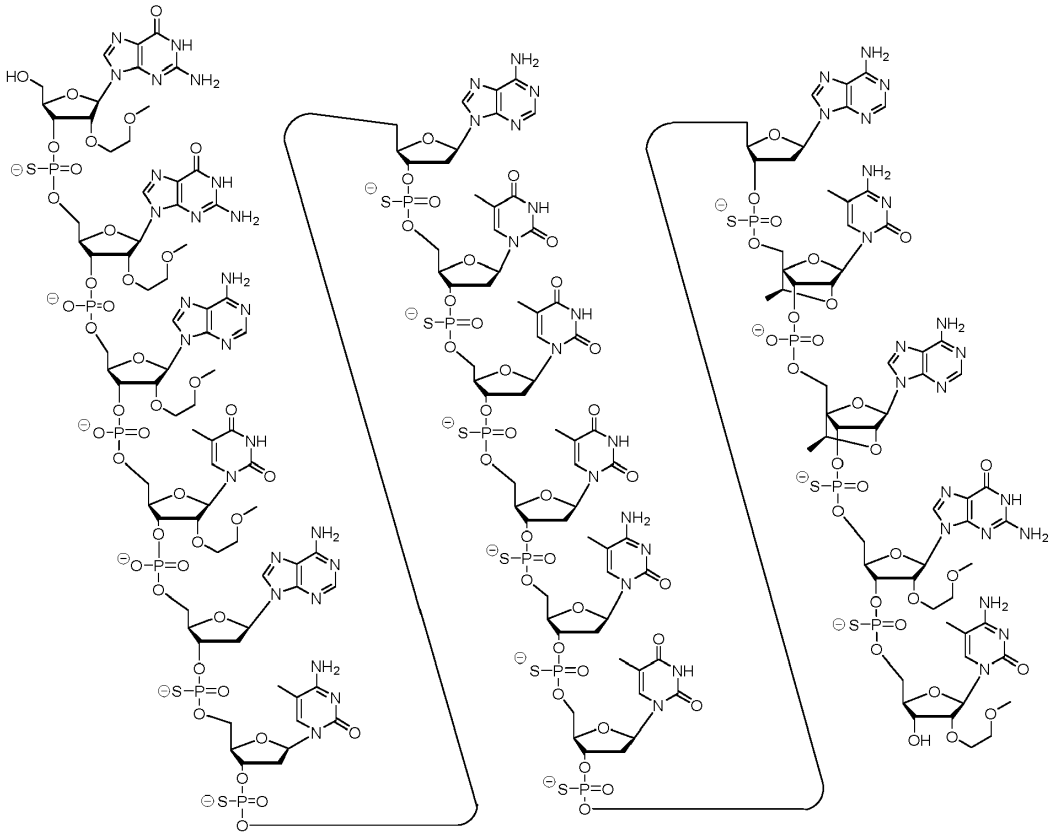
k = un azúcar modificado con cET,

d = un azúcar 2'-desoxirribosa,

s = un enlace internucleosídico fosforotioato y

o = un enlace internucleosídico fosfodiéster.

En determinados aspectos, ISIS 666919 se describe mediante la siguiente estructura química:



Structure 3. ISIS 666919

Estructura 3. ISIS 666919

4. ISIS 666921

En determinados aspectos, ISIS 666921 se caracteriza como un oligonucleótido modificado, que tiene la secuencia de nucleobases (de 5' a 3') GGATACATTTCTACAGC (incorporada en esta invención como la SEQ ID NO:1342), que consiste en diecisiete nucleósidos, donde cada uno de los nucleósidos 1-5 y 16-17 son nucleósidos modificados con 2'-O-metoxietilrribosa, donde cada uno de los nucleósidos 14-15 son nucleósidos modificados con cEt, donde cada uno de los nucleósidos 6-13 son 2'-desoxirribonucleósidos, donde los enlaces internucleosídicos entre los nucleósidos 2 a 3, 3 a 4, 4 a 5 y 14 a 15 son enlaces fosfodiéster y los enlaces internucleosídicos entre los nucleósidos 1 a 2, 5 a 6, 6 a 7, 7 a 8, 8 a 9, 9 a 10, 10 a 11, 11 a 12, 12 a 13, 13 a 14, 15 a 16 y 16 a 17 son enlaces fosforotioato, y donde cada citosina es una 5-metilcitosina.

En determinados aspectos, ISIS 666921 se describe mediante la siguiente notación química: Ges Geo Aeo Teo Aes mCds Ads Tds Tds Tds mCds Tds Ads mCko Aks Ges mCe; donde,

A = una adenina,

mC = una 5-metilcitosina

G = una guanina,

T = una timina,

e = un azúcar modificado con 2'-O-metoxietilrribosa,

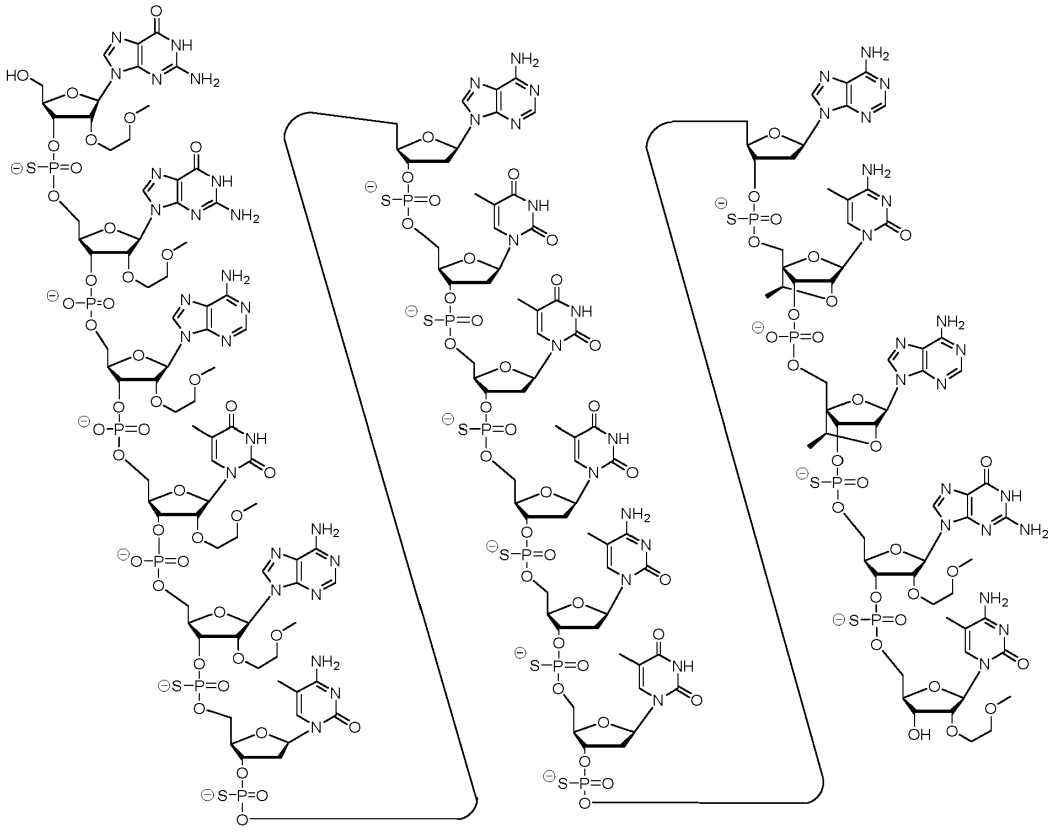
k = un azúcar modificado con cET,

d = un azúcar 2'-desoxirribosa,

s = un enlace internucleosídico fosforotioato y

o = un enlace internucleosídico fosfodiéster.

En determinados aspectos, ISIS 666921 se describe mediante la siguiente estructura química:



Estructura 4. ISIS 666921

5. ISIS 666922

En determinados aspectos, ISIS 666922 se caracteriza como un oligonucleótido modificado, que tiene la secuencia de nucleobases (de 5' a 3') GGATACATTTCTACAGC (incorporada en esta invención como la SEQ ID NO:1342), que consiste en diecisiete nucleósidos, donde cada uno de los nucleósidos 1-4 y 15-17 son nucleósidos modificados con 2'-O-metoxietilrribosa, donde cada uno de los nucleósidos 5 y 14 son nucleósidos modificados con cEt, donde cada uno de los nucleósidos 6-13 son 2'-desoxirribonucleósidos, donde los enlaces internucleosídicos entre los nucleósidos 2 a 3, 3 a 4, 4 a 5 y 14 a 15 son enlaces fosfodiéster y los enlaces internucleosídicos entre los nucleósidos 1 a 2, 5 a 6, 6 a 7, 7 a 8, 8 a 9, 9 a 10, 10 a 11, 11 a 12, 12 a 13, 13 a 14, 15 a 16 y 16 a 17 son enlaces fosforotioato, y donde cada citosina es una 5-metilcitosina.

En determinados aspectos, ISIS 666922 se describe mediante la siguiente notación química: Ges Geo Aeo Teo Aks mCds Ads Tds Tds Tds mCds Tds Ads mCko Aes Ges mCe; donde,

A = una adenina,

mC = una 5-metilcitosina

G = una guanina,

T = una timina,

e = un azúcar modificado con 2'-O-metoxietilrribosa,

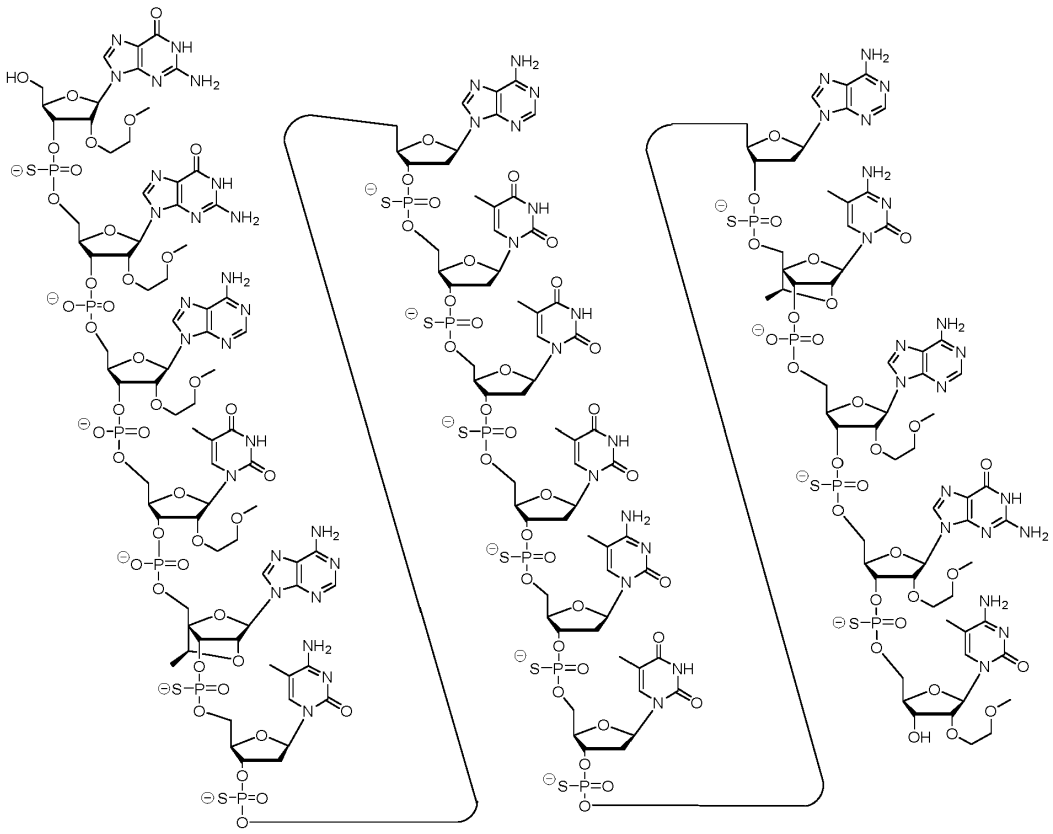
k = un azúcar modificado con cET,

d = un azúcar 2'-desoxirribosa,

s = un enlace internucleosídico fosforotioato y

o = un enlace internucleosídico fosfodiéster.

En determinados aspectos, ISIS 666922 se describe mediante la siguiente estructura química:



Estructura 5. ISIS 666922

6. ISIS 666869

En determinados aspectos, ISIS 666869 se caracteriza como un oligonucleótido modificado, que tiene la secuencia de nucleobases (de 5' a 3') AGTGTTTAATGTTTATC (incorporada en esta invención como la SEQ ID NO:1173), que consiste en diecisiete nucleósidos, donde cada uno de los nucleósidos 1, 3, 14 y 16-17 son nucleósidos modificados con 2'-O-metoxietilrribosa, donde cada uno de los nucleósidos 2, 4, 13 y 15 son nucleósidos modificados con cEt, donde cada uno de los nucleósidos 5-12 son 2'-desoxirribonucleósidos, donde los enlaces internucleosídicos entre los nucleósidos 2 a 3, 3 a 4, 13 a 14 y 14 a 15 son enlaces fosfodiéster y los enlaces internucleosídicos entre los nucleósidos 1 a 2, 4 a 5, 5 a 6, 6 a 7, 7 a 8, 8 a 9, 9 a 10, 10 a 11, 11 a 12, 12 a 13, 15 a 16 y 16 a 17 son enlaces fosforotioato, y donde cada citosina es una 5-metilcitosina.

En determinados aspectos, ISIS 666869 se describe mediante la siguiente notación química: Aes Gko Teo Gks Tds Tds Tds Ads Ads Tds Gds Tds Tko Teo Aks Tes mCe; donde,

A = una adenina,

mC = una 5-metilcitosina

G = una guanina,

T = una timina,

e = un azúcar modificado con 2'-O-metoxietilrribosa,

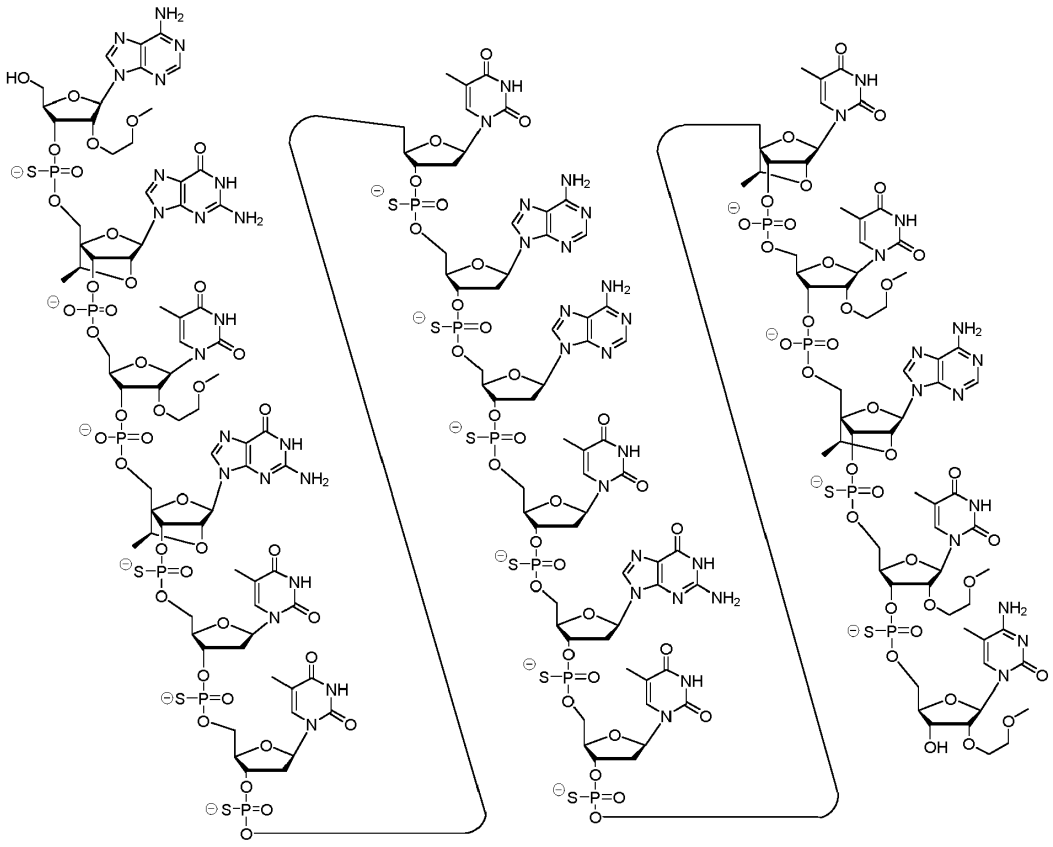
k = un azúcar modificado con cET,

d = un azúcar 2'-desoxirribosa,

s = un enlace internucleosídico fosforotioato y

o = un enlace internucleosídico fosfodiéster.

En determinados aspectos, ISIS 666869 se describe mediante la siguiente estructura química:



Estructura 6. ISIS 666869

7. ISIS 666870

En determinados aspectos, ISIS 666870 se caracteriza como un oligonucleótido modificado, que tiene la secuencia de nucleobases (de 5' a 3') AGTGTTTAATGTTTATC (incorporada en esta invención como la SEQ ID NO:1173), que consiste en diecisiete nucleósidos, donde cada uno de los nucleósidos 1, 3, 13-17 son nucleósidos modificados con 2'-O-metoxietilrribosa, donde cada uno de los nucleósidos 2 y 4 son nucleósidos modificados con cEt, donde cada uno de los nucleósidos 5-12 son 2'-desoxirribonucleósidos, donde los enlaces internucleosídicos entre los nucleósidos 2 a 3, 3 a 4, 13 a 14 y 14 a 15 son enlaces fosfodiéster y los enlaces internucleosídicos entre los nucleósidos 1 a 2, 4 a 5, 5 a 6, 6 a 7, 7 a 8, 8 a 9, 9 a 10, 10 a 11, 11 a 12, 12 a 13, 15 a 16 y 16 a 17 son enlaces fosforotioato, y donde cada citosina es una 5-metilcitosina.

En determinados aspectos, ISIS 666870 se describe mediante la siguiente notación química: Aes Gko Teo Gks Tds

Tds Tds Ads Ads Tds Gds Tds Teo Teo Aes Tes mCe; donde,

A = una adenina,

mC = una 5-metilcitosina

G = una guanina,

T = una timina,

e = un azúcar modificado con 2'-O-metoxietilrribosa,

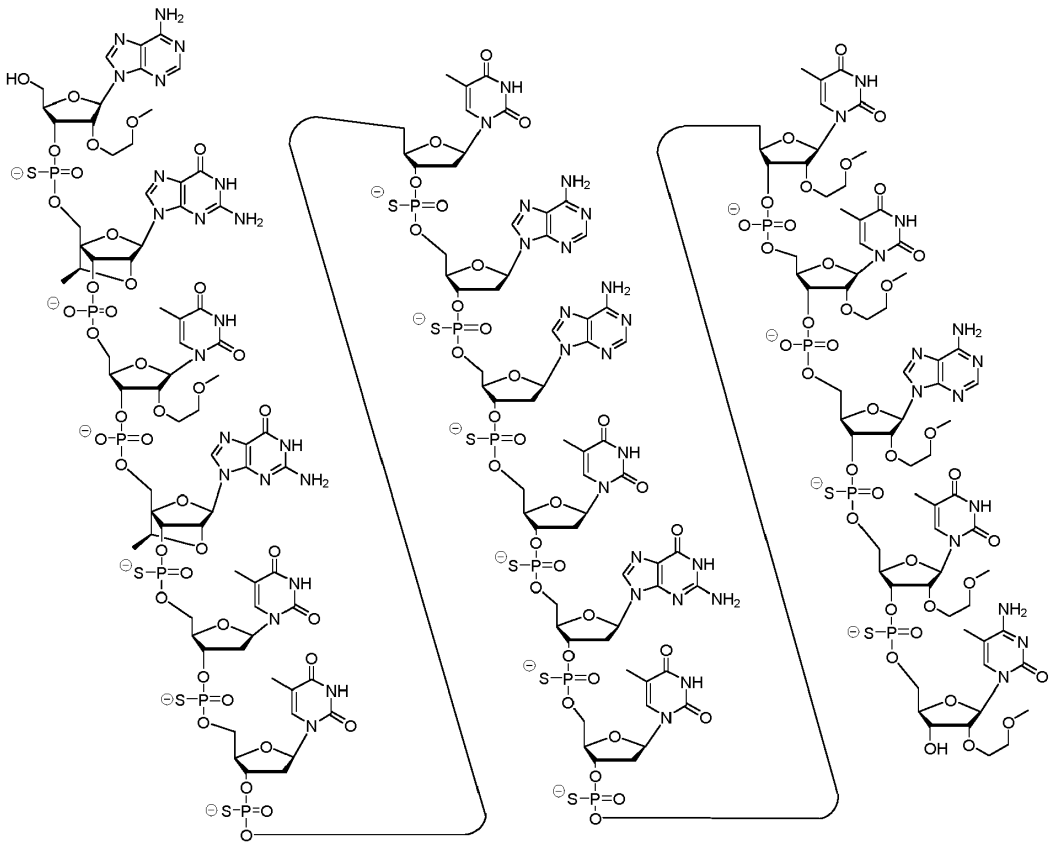
k = un azúcar modificado con cET,

d = un azúcar 2'-desoxirribosa,

s = un enlace internucleosídico fosforotioato y

o = un enlace internucleosídico fosfodiéster.

En determinados aspectos, ISIS 666870 se describe mediante la siguiente estructura química:



Estructura 7. ISIS 666870

8. ISIS 666867

En determinados aspectos, ISIS 666867 se caracteriza como un oligonucleótido modificado, que tiene la secuencia de nucleobases (de 5' a 3') AGTGTTTAATGTTTATC (incorporada en esta invención como la SEQ ID NO:1173), que

consiste en diecisiete nucleósidos, donde cada uno de los nucleósidos 1-2 y 13-17 son nucleósidos modificados con 2'-O-metoxietilrribosa, donde cada uno de los nucleósidos 3 y 4 son nucleósidos modificados con cEt, donde cada uno de los nucleósidos 5-12 son 2'-desoxirribonucleósidos, donde los enlaces internucleosídicos entre los nucleósidos 2 a 3, 3 a 4, 13 a 14 y 14 a 15 son enlaces fosfodiéster y los enlaces internucleosídicos entre los nucleósidos 1 a 2, 4 a 5, 5 a 6, 6 a 7, 7 a 8, 8 a 9, 9 a 10, 10 a 11, 11 a 12, 12 a 13, 15 a 16 y 16 a 17 son enlaces fosforotioato, y donde cada citosina es una 5-metilcitosina.

En determinados aspectos, ISIS 666867 se describe mediante la siguiente notación química: Aes Geo Tko Gks Tds Tds Tds Ads Ads Tds Gds Tds Teo Teo Aes Tes mCe; donde,

A = una adenina,

mC = una 5-metilcitosina

G = una guanina,

T = una timina,

e = un azúcar modificado con 2'-O-metoxietilrribosa,

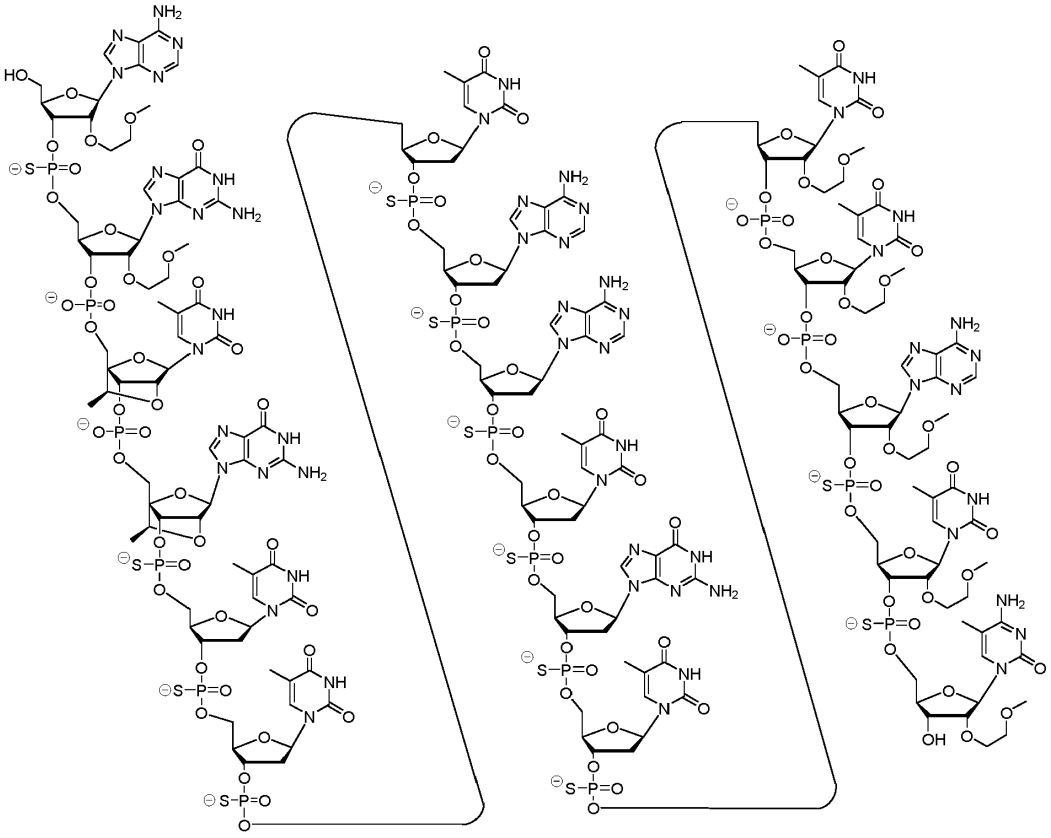
k = un azúcar modificado con cET,

d = un azúcar 2'-desoxirribosa,

s = un enlace internucleosídico fosforotioato y

o = un enlace internucleosídico fosfodiéster.

En determinados aspectos, ISIS 666867 se describe mediante la siguiente estructura química:



Estructura 8. ISIS 666867

EJEMPLOS

Descripción no limitativa e incorporación por referencia

Mientras que determinados compuestos, composiciones y procedimientos descritos en esta invención se han descrito con especificidad conforme a determinados aspectos, los siguientes ejemplos sirven solo para ilustrar los compuestos descritos en esta invención y no pretenden limitarla.

Ejemplo 1: Inhibición de la superóxido dismutasa 1 humana soluble (SOD-1) en células HepG2 por gapmeros MOE

Los oligonucleótidos modificados se diseñaron para dirigirse a un ácido nucleico de superóxido dismutasa 1 soluble (SOD-1) y se sometieron a prueba para determinar sus efectos en el ARNm de SOD-1 in vitro. ISIS 146144, ISIS 146145, ISIS 150437, ISIS 150441, ISIS 150443, ISIS 150444, ISIS 150445, ISIS 150446, ISIS 150447, ISIS 150448, ISIS 150449, ISIS 150452, ISIS 150454, ISIS 150458, ISIS 150460, ISIS 150462-150467, ISIS 150470, ISIS 150472, ISIS 150474, ISIS 150475, ISIS 150476, ISIS 150479-150483, ISIS 150488, ISIS 150489, ISIS 150490, ISIS 150491-150493, ISIS 150495-150498, ISIS 150511, ISIS 333605, ISIS 333606, ISIS 333609-333617, ISIS 333619, ISIS 333620-333636, ISIS 333638 e ISIS 333640, previamente descritos en el documento WO 2005/040180, también se incluyeron en este ensayo. ISIS 333611, previamente descrito en el documento WO 2005/040180, también se designó como un oligonucleótido de referencia o de comparación. ISIS 333611 se sometió a prueba recientemente en ensayos clínicos en humanos. Véase, MILLER y col., "An antisense oligonucleotide against SOD1 delivered intrathecally for patients with SOD1 familial amyotrophic lateral sclerosis: a phase 1, randomised, first-in-man study" Lancet Neurol. 2013; 12(5): 435-442.

Los oligonucleótidos modificados se sometieron a prueba en una serie de experimentos que tenían condiciones de

cultivo similares. Los resultados de cada experimento se presentan en tablas separadas que se muestran más adelante. Las células HepG2 cultivadas a una densidad de 20.000 células por pocillo se transfectaron utilizando electroporación con oligonucleótido modificado 7.000 nM. Después de un período de tratamiento de aproximadamente 24 horas, el ARN se aisló de las células y los niveles de ARNm de SOD-1 se midieron mediante PCR cuantitativa en tiempo real.

Se utilizó un conjunto de sonda de cebador RTS3898 humano (secuencia directa CTCTCAGGAGACCATTGCATCA, designada en esta invención como la SEQ ID NO:11; secuencia inversa TCCTGTCTTTGTACTTTCTTCATTTCC; designada en esta invención como la SEQ ID NO:12; secuencia de sonda CCGCACACTGGTGGTCCATGAAAA, designada en esta invención como la SEQ ID NO:13) para medir los niveles de ARNm. En los casos en que el oligonucleótido solapaba el amplicón del conjunto de sonda de cebador, se utilizó un conjunto de sonda de cebador alternativo, HTS90 (secuencia directa CGTGGCCTAGCGAGTTATGG, designada en esta invención como la SEQ ID NO:14; secuencia inversa GAAATTGATGATGCCCTGCA; designada en esta invención como la SEQ ID NO:15; secuencia de sonda ACGAAGGCCGTGTGCGTGCTGX, designada en esta invención como la SEQ ID NO:16),para medir los niveles de ARNm. Los niveles de ARNm de SOD-1 se ajustaron según el contenido de ARN total, tal como se midió por RIBOGREEN®. Los resultados se presentan como porcentaje de inhibición de SOD-1, en relación con las células de control no tratadas. 'nd' indica que los niveles de inhibición no se midieron usando el conjunto particular de sonda de cebador.

Los oligonucleótidos modificados de nuevo diseño en las tablas a continuación se diseñaron como los gapmeros 5-10-5 MOE. Los gapmeros 5-10-5MOE tienen una longitud de 20 nucleósidos, donde el segmento de brecha central comprende diez 2'-desoxirribonucleósidos y se encuentra flanqueado por segmentos de ala en la dirección 5' y la dirección 3' que comprenden cinco nucleósidos cada una. Cada nucleósido en el segmento de ala 5' y cada nucleósido en el segmento de ala 3' tiene una modificación 2'-MOE. Los enlaces internucleosídicos en cada gapmero son enlaces fosforotioato. Todos los residuos de citosina en cada gapmero son 5-metilcitosinas. El "sitio de inicio" indica el nucleósido más cercano a la posición 5', al cual se dirige el gapmero en la secuencia génica humana. El "sitio de detención" indica el nucleósido más cercano a la posición 3' al cual se dirige el gapmero en la secuencia génica humana. Cada gapmero enumerado en las tablas a continuación está dirigido al ARNm de SOD-1 humano, designado en esta invención como la SEQ ID NO:1 (n.º de acceso GENBANK NM_000454.4) o la secuencia genómica de SOD-1 humano, designada en esta invención como la SEQ ID NO:2 (n.º de acceso GENBANK NT_011512.10 truncado de los nucleótidos 18693000 a 18704000). 'n/a' indica que el oligonucleótido modificado no se dirige a esa secuencia génica particular con un 100 % de complementariedad.

Tabla 1

Porcentaje de inhibición del ARNm de SOD-1 mediante gapmeros 5-10-5 MOE dirigidos a las SEQ ID NO:1 y/o 2							
N.º ISIS	SEQ ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Sitio de detención	Secuencia	% de inhibición con RTS3898	SEQ ID NO:2 Sitio de inicio	SEQ ID NO:2 Sitio de detención	SEQ ID NO
590065	1	20	CGCCCACTCTGGCCCCAAAC	7	807	826	118
590066	35	54	CCGCGACTACTTTATAGGCC	5	841	860	119
333611	167	186	CCGTCGCCCTTCAGCACGCA	85	973	992	21
590067	202	221	CCTTCTGCTCGAAATTGATG	74	1008	1027	120
590068	203	222	TCCTTCTGCTCGAAATTGAT	58	n/a	n/a	121
590069	204	223	TTCCTTCTGCTCGAAATTGA	50	n/a	n/a	122
590070	205	224	TTTCCTTCTGCTCGAAATTG	47	n/a	n/a	123
590071	206	225	CTTTCCTTCTGCTCGAAATT	31	n/a	n/a	124
590072	207	226	ACTTTCCTTCTGCTCGAAAT	42	n/a	n/a	125
590073	208	227	TACTTTCCTTCTGCTCGAAA	38	n/a	n/a	126
590074	209	228	TTACTTTCCTTCTGCTCGAA	33	n/a	n/a	127
590075	210	229	ATTACTTTCCTTCTGCTCGA	39	n/a	n/a	128
590076	211	230	CATTACTTTCCTTCTGCTCG	28	n/a	n/a	129

Porcentaje de inhibición del ARNm de SOD-1 mediante gapmeros 5-10-5 MOE dirigidos a las SEQ ID NO:1 y/o 2							
N.º ISIS	SEQ ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Sitio de detención	Secuencia	% de inhibición con RTS3898	SEQ ID NO:2 Sitio de inicio	SEQ ID NO:2 Sitio de detención	SEQ ID NO
590077	212	231	CCATTACTTTCCTTCTGCTC	58	n/a	n/a	130
590078	213	232	TCCATTACTTTCCTTCTGCT	58	n/a	n/a	131
590079	214	233	GTCCATTACTTTCCTTCTGC	69	n/a	n/a	132
590080	215	234	GGTCCATTACTTTCCTTCTG	68	n/a	n/a	133
590081	216	235	TGGTCCATTACTTTCCTTCT	61	n/a	n/a	134
590082	217	236	CTGGTCCATTACTTTCCTTC	69	n/a	n/a	135
590083	218	237	ACTGGTCCATTACTTTCCTT	54	4972	4991	136
150445	219	238	CACTGGTCCATTACTTTCCT	84	4973	4992	22
590084	220	239	TCACTGGTCCATTACTTTCC	65	4974	4993	137
590085	221	240	TTCACTGGTCCATTACTTTC	45	4975	4994	138
590086	222	241	CTTCACTGGTCCATTACTTT	43	4976	4995	139
590087	223	242	CCTTCACTGGTCCATTACTT	67	4977	4996	140
590088	224	243	ACCTTCACTGGTCCATTACT	59	4978	4997	141
436841	225	244	CACCTTCACTGGTCCATTAC	65	4979	4998	142
150446	226	245	ACACCTTCACTGGTCCATTA	83	4980	4999	23
393336	227	246	CACACCTTCACTGGTCCATT	81	4981	5000	143
150447	228	247	CCACACCTTCACTGGTCCAT	89	4982	5001	24
590089	229	248	CCCACACCTTCACTGGTCCA	82	4983	5002	144
590090	230	249	CCCCACACCTTCACTGGTCC	89	4984	5003	145
590091	231	250	TCCCCACACCTTCACTGGTC	84	4985	5004	146
590092	232	251	TTCCCCACACCTTCACTGGT	61	4986	5005	147
590093	233	252	CTTCCCCACACCTTCACTGG	60	4987	5006	148
590094	234	253	GCTTCCCCACACCTTCACTG	78	4988	5007	149
590095	235	254	TGCTTCCCCACACCTTCACT	72	4989	5008	150
590096	236	255	ATGCTTCCCCACACCTTCAC	76	4990	5009	151
393337	237	256	AATGCTTCCCCACACCTTCA	76	4991	5010	152
590097	238	257	TAATGCTTCCCCACACCTTC	68	4992	5011	153
590098	264	283	TCCATGCAGGCCTTCAGTCA	63	5018	5037	154
590099	265	284	ATCCATGCAGGCCTTCAGTC	64	5019	5038	155
590100	266	285	AATCCATGCAGGCCTTCAGT	52	5020	5039	156
590101	267	286	GAATCCATGCAGGCCTTCAG	53	5021	5040	157
590102	268	287	GGAATCCATGCAGGCCTTCA	65	5022	5041	158
393339	269	288	TGGAATCCATGCAGGCCTTC	43	5023	5042	159
590103	270	289	ATGGAATCCATGCAGGCCTT	56	5024	5043	160
590104	271	290	CATGGAATCCATGCAGGCCT	57	5025	5044	161
590105	272	291	ACATGGAATCCATGCAGGCC	52	5026	5045	162

Porcentaje de inhibición del ARNm de SOD-1 mediante gapmeros 5-10-5 MOE dirigidos a las SEQ ID NO:1 y/o 2							
N.º ISIS	SEQ ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Sitio de detención	Secuencia	% de inhibición con RTS3898	SEQ ID NO:2 Sitio de inicio	SEQ ID NO:2 Sitio de detención	SEQ ID NO
590106	273	292	AACATGGAATCCATGCAGGC	54	5027	5046	163
590107	274	293	GAACATGGAATCCATGCAGG	51	5028	5047	164
590108	275	294	TGAACATGGAATCCATGCAG	58	5029	5048	165
393340	276	295	ATGAACATGGAATCCATGCA	62	5030	5049	166
590109	316	335	GACCTGCACTGGTACAGCCT	69	7632	7651	167
436847	317	336	GGACCTGCACTGGTACAGCC	74	7633	7652	168
590110	318	337	AGGACCTGCACTGGTACAGC	70	7634	7653	169
590111	319	338	GAGGACCTGCACTGGTACAG	74	7635	7654	170
590112	320	339	TGAGGACCTGCACTGGTACA	68	7636	7655	171
590113	321	340	GTGAGGACCTGCACTGGTAC	80	7637	7656	172
393343	322	341	AGTGAGGACCTGCACTGGTA	79	7638	7657	173
590114	323	342	AAGTGAGGACCTGCACTGGT	65	7639	7658	174
590115	324	343	AAAGTGAGGACCTGCACTGG	48	7640	7659	175
590116	325	344	TAAAGTGAGGACCTGCACTG	51	7641	7660	176
436848	326	345	TTAAAGTGAGGACCTGCACT	59	7642	7661	177
590117	327	346	ATTAAAGTGAGGACCTGCAC	43	7643	7662	178
590118	328	347	GATTAAAGTGAGGACCTGCA	43	7644	7663	179
590119	329	348	GGATTAAAGTGAGGACCTGC	67	7645	7664	180
590120	330	349	AGGATTAAAGTGAGGACCTG	63	7646	7665	181
436849	331	350	GAGGATTAAAGTGAGGACCT	64	7647	7666	182
393344	332	351	AGAGGATTAAAGTGAGGACC	59	7648	7667	183
590121	333	352	TAGAGGATTAAAGTGAGGAC	52	7649	7668	184
590122	334	353	ATAGAGGATTAAAGTGAGGA	36	7650	7669	185
590123	335	354	GATAGAGGATTAAAGTGAGG	25	7651	7670	186
590124	336	355	GGATAGAGGATTAAAGTGAG	34	7652	7671	187
590125	337	356	TGGATAGAGGATTAAAGTGA	49	7653	7672	188
590126	338	357	CTGGATAGAGGATTAAAGTG	34	7654	7673	189
590127	339	358	TCTGGATAGAGGATTAAAGT	39	7655	7674	190
590128	360	379	ATCCTTTGGCCCACCGTGTT	60	7676	7695	191

Tabla 2

Porcentaje de inhibición del ARNm de SOD-1 mediante gapmeros 5-10-5 MOE dirigidos a la SEQ ID NO:1 y/o 2								
N.º ISIS	SEQ ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Sitio de detención	Secuencia	% de inhibición con RTS3898	% de inhibición con HTS90	SEQ ID NO:2 Sitio de inicio	SEQ ID NO:2 Sitio de detención	SEQ ID NO
333611	167	186	CCGTCGCCCTTCAGCACGCA	76	95	973	992	21
393347	361	380	CATCCTTTGGCCCACCGTGT	70	72	7677	7696	192

Porcentaje de inhibición del ARNm de SOD-1 mediante gapmeros 5-10-5 MOE dirigidos a la SEQ ID NO:1 y/o 2								
N.º ISIS	SEQ ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Sitio de detención	Secuencia	% de inhibición con RTS3898	% de inhibición con HTS90	SEQ ID NO:2 Sitio de inicio	SEQ ID NO:2 Sitio de detención	SEQ ID NO
590129	362	381	TCATCCTTTGGCCCACCGTG	66	68	7678	7697	193
590130	363	382	TTCATCCTTTGGCCCACCGT	53	55	7679	7698	194
590131	364	383	CTTCATCCTTTGGCCCACCG	52	50	7680	7699	195
590132	365	384	TCTTCATCCTTTGGCCCACC	61	64	7681	7700	196
590133	366	385	CTCTTCATCCTTTGGCCCAC	45	54	7682	7701	197
590134	367	386	TCTCTTCATCCTTTGGCCCA	44	34	7683	7702	198
590135	368	387	CTCTCTTCATCCTTTGGCCC	52	49	7684	7703	199
590136	369	388	CCTCTCTTCATCCTTTGGCC	48	47	7685	7704	200
590137	370	389	GCCTCTCTTCATCCTTTGGC	35	44	n/a	n/a	201
590138	371	390	TGCCTCTCTTCATCCTTTGG	52	45	n/a	n/a	202
590139	372	391	ATGCCTCTCTTCATCCTTTG	50	45	n/a	n/a	203
590140	373	392	CATGCCTCTCTTCATCCTTT	49	27	n/a	n/a	204
590141	374	393	ACATGCCTCTCTTCATCCTT	34	18	n/a	n/a	205
590142	375	394	AACATGCCTCTCTTCATCCT	38	35	n/a	n/a	206
333612	376	395	CAACATGCCTCTCTTCATCC	34	33	n/a	n/a	25
333613	377	396	CCAACATGCCTCTCTTCATC	46	55	n/a	n/a	26
333614	378	397	TCCAACATGCCTCTCTTCAT	42	48	n/a	n/a	27
333615	379	398	CTCCAACATGCCTCTCTTCA	42	15	n/a	n/a	28
333616	380	399	TCTCCAACATGCCTCTCTTC	35	44	n/a	n/a	29
333617	381	400	GTCTCCAACATGCCTCTCTT	42	47	n/a	n/a	30
590143	501	520	TGCTTTTTCATGGACCACCA	n.d.	65	n/a	n/a	207
590144	502	521	CTGCTTTTTCATGGACCACC	n.d.	70	n/a	n/a	208
590145	503	522	TCTGCTTTTTCATGGACCAC	n.d.	64	n/a	n/a	209
436860	504	523	ATCTGCTTTTTCATGGACCA	n.d.	65	n/a	n/a	210
590146	505	524	CATCTGCTTTTTCATGGACC	n.d.	68	9655	9674	211
590147	506	525	TCATCTGCTTTTTCATGGAC	n.d.	59	9656	9675	212
393359	507	526	GTCATCTGCTTTTTCATGGA	n.d.	56	9657	9676	213
590148	508	527	AGTCATCTGCTTTTTCATGG	n.d.	45	9658	9677	214
590149	509	528	AAGTCATCTGCTTTTTCATG	n.d.	23	9659	9678	215
590150	510	529	CAAGTCATCTGCTTTTTCAT	n.d.	43	9660	9679	216
590151	511	530	CCAAGTCATCTGCTTTTTCA	n.d.	72	9661	9680	217
489513	512	531	CCCAAGTCATCTGCTTTTTC	n.d.	73	9662	9681	218
590152	513	532	GCCCAAGTCATCTGCTTTTT	n.d.	74	9663	9682	219
436861	514	533	TGCCCAAGTCATCTGCTTTT	n.d.	75	9664	9683	220
590153	515	534	TTGCCCAAGTCATCTGCTTT	n.d.	47	9665	9684	221
393360	516	535	TTTGCCCAAGTCATCTGCTT	n.d.	57	9666	9685	222
590154	517	536	CTTTGCCCAAGTCATCTGCT	n.d.	79	9667	9686	223

Porcentaje de inhibición del ARNm de SOD-1 mediante gapmeros 5-10-5 MOE dirigidos a la SEQ ID NO:1 y/o 2								
N.º ISIS	SEQ ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Sitio de detención	Secuencia	% de inhibición con RTS3898	% de inhibición con HTS90	SEQ ID NO:2 Sitio de inicio	SEQ ID NO:2 Sitio de detención	SEQ ID NO
590155	518	537	CCTTTGCCCAAGTCATCTGC	n.d.	67	9668	9687	224
590156	519	538	ACCTTTGCCCAAGTCATCTG	n.d.	57	9669	9688	225
333620	520	539	CACCTTTGCCCAAGTCATCT	n.d.	68	9670	9689	31
333621	521	540	CCACCTTTGCCCAAGTCATC	n.d.	72	9671	9690	32
333622	522	541	TCCACCTTTGCCCAAGTCAT	n.d.	77	9672	9691	33
333623	523	542	TTCCACCTTTGCCCAAGTCA	n.d.	73	9673	9692	34
333624	524	543	TTTCCACCTTTGCCCAAGTC	n.d.	77	9674	9693	35
333625	525	544	ATTTCCACCTTTGCCCAAGT	n.d.	79	9675	9694	36
333626	526	545	CATTTCCACCTTTGCCCAAG	n.d.	72	9676	9695	37
333627	527	546	TCATTTCCACCTTTGCCCAA	n.d.	55	9677	9696	38
333628	528	547	TTCATTTCCACCTTTGCCCA	n.d.	59	9678	9697	39
333629	529	548	CTTCATTTCCACCTTTGCCC	n.d.	73	9679	9698	40
333630	530	549	TCTTCATTTCCACCTTTGCC	n.d.	76	9680	9699	41
333631	531	550	TTCTTCATTTCCACCTTTGC	n.d.	62	9681	9700	42
333632	532	551	TTTCTTCATTTCCACCTTTG	n.d.	64	9682	9701	43
333633	533	552	CTTTCTTCATTTCCACCTTT	n.d.	69	9683	9702	44
333634	534	553	ACTTTCTTCATTTCCACCTT	n.d.	55	9684	9703	45
333635	535	554	TACTTTCTTCATTTCCACCT	n.d.	72	9685	9704	46
489517	582	601	CCCAATTACACCACAAGCCA	68	72	9732	9751	226
436863	583	602	TCCCAATTACACCACAAGCC	83	86	9733	9752	227
590157	584	603	ATCCCAATTACACCACAAGC	64	62	9734	9753	228
590158	585	604	GATCCCAATTACACCACAAG	51	61	9735	9754	229
590159	586	605	CGATCCCAATTACACCACAA	60	55	9736	9755	230
590160	587	606	GCGATCCCAATTACACCACA	59	63	9737	9756	231
150463	588	607	GGCGATCCCAATTACACCAC	78	79	9738	9757	47
393363	589	608	GGGCGATCCCAATTACACCA	65	65	9739	9758	232
590161	590	609	TGGGCGATCCCAATTACACC	56	60	9740	9759	233
590162	591	610	TTGGGCGATCCCAATTACAC	48	51	9741	9760	234
489518	592	611	ATTGGGCGATCCCAATTACA	51	59	9742	9761	235
436864	593	612	TATTGGGCGATCCCAATTAC	39	41	9743	9762	236
590163	594	613	TTATTGGGCGATCCCAATTA	35	34	9744	9763	237
590164	595	614	TTTATTGGGCGATCCCAATT	42	44	9745	9764	238
590165	596	615	GTTTATTGGGCGATCCCAAT	58	61	9746	9765	239
393364	597	616	TGTTTATTGGGCGATCCCAA	60	69	9747	9766	240
590166	598	617	ATGTTTATTGGGCGATCCCA	51	54	9748	9767	241
590167	599	618	AATGTTTATTGGGCGATCCC	48	45	9749	9768	242
590168	600	619	GAATGTTTATTGGGCGATCC	60	65	9750	9769	243

Porcentaje de inhibición del ARNm de SOD-1 mediante gapmeros 5-10-5 MOE dirigidos a la SEQ ID NO:1 y/o 2								
N.º ISIS	SEQ ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Sitio de detención	Secuencia	% de inhibición con RTS3898	% de inhibición con HTS90	SEQ ID NO:2 Sitio de inicio	SEQ ID NO:2 Sitio de detención	SEQ ID NO
150464	601	620	GGAATGTTTATTGGGCGATC	58	63	9751	9770	48
393365	607	626	TCCAAGGGAATGTTTATTGG	50	58	9757	9776	244

Tabla 3

Porcentaje de inhibición del ARNm de SOD-1 mediante gapmeros 5-10-5 MOE dirigidos a las SEQ ID NO:1 y/o 2							
N.º ISIS	SEQ ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Sitio de detención	Secuencia	% de inhibición con RTS3898	SEQ ID NO:2 Sitio de inicio	SEQ ID NO:2 Sitio de detención	SEQ ID NO
333611	167	186	CCGTCGCCCTTCAGCACGCA	80	973	992	21
590169	608	627	ATCCAAGGGAATGTTTATTG	63	9758	9777	245
590170	609	628	CATCCAAGGGAATGTTTATT	53	9759	9778	246
590171	610	629	ACATCCAAGGGAATGTTTAT	49	9760	9779	247
590172	611	630	TACATCCAAGGGAATGTTTA	56	9761	9780	248
489519	612	631	CTACATCCAAGGGAATGTTT	60	9762	9781	249
590173	613	632	ACTACATCCAAGGGAATGTT	61	9763	9782	250
590174	614	633	GACTACATCCAAGGGAATGT	65	9764	9783	251
393366	615	634	AGACTACATCCAAGGGAATG	58	9765	9784	252
590175	616	635	CAGACTACATCCAAGGGAAT	50	9766	9785	253
436865	617	636	TCAGACTACATCCAAGGGAA	69	9767	9786	254
590176	618	637	CTCAGACTACATCCAAGGGA	78	9768	9787	255
150465	619	638	CCTCAGACTACATCCAAGGG	91	9769	9788	49
590177	620	639	GCCTCAGACTACATCCAAGG	90	9770	9789	256
590178	621	640	GGCCTCAGACTACATCCAAG	92	9771	9790	257
489520	622	641	GGGCCTCAGACTACATCCAA	88	9772	9791	258
590179	643	662	CAGGATAACAGATGAGTTAA	79	9793	9812	259
590180	644	663	GCAGGATAACAGATGAGTTA	83	9794	9813	260
590181	645	664	AGCAGGATAACAGATGAGTT	81	9795	9814	261
590182	646	665	TAGCAGGATAACAGATGAGT	68	9796	9815	262
590183	647	666	CTAGCAGGATAACAGATGAG	74	9797	9816	263
590184	648	667	GCTAGCAGGATAACAGATGA	70	9798	9817	264
393370	649	668	AGCTAGCAGGATAACAGATG	61	9799	9818	265
590185	650	669	CAGCTAGCAGGATAACAGAT	78	9800	9819	266
590186	651	670	ACAGCTAGCAGGATAACAGA	72	9801	9820	267
489522	652	671	TACAGCTAGCAGGATAACAG	78	9802	9821	268
590187	653	672	CTACAGCTAGCAGGATAACA	88	9803	9822	269
378879	654	673	TCTACAGCTAGCAGGATAAC	86	9804	9823	270
590188	655	674	TTCTACAGCTAGCAGGATAA	85	9805	9824	271

Porcentaje de inhibición del ARNm de SOD-1 mediante gapmeros 5-10-5 MOE dirigidos a las SEQ ID NO:1 y/o 2							
N.º ISIS	SEQ ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Sitio de detención	Secuencia	% de inhibición con RTS3898	SEQ ID NO:2 Sitio de inicio	SEQ ID NO:2 Sitio de detención	SEQ ID NO
393371	656	675	TTTCTACAGCTAGCAGGATA	84	9806	9825	272
436868	657	676	ATTTCTACAGCTAGCAGGAT	81	9807	9826	273
590189	658	677	CATTTCTACAGCTAGCAGGA	87	9808	9827	274
590190	659	678	ACATTTCTACAGCTAGCAGG	92	9809	9828	275
590191	660	679	TACATTTCTACAGCTAGCAG	88	9810	9829	276
590192	661	680	ATACATTTCTACAGCTAGCA	88	9811	9830	277
489523	662	681	GATACATTTCTACAGCTAGC	93	9812	9831	278
590193	683	702	ACAGTGTTTAATGTTTATCA	74	9833	9852	279
590194	684	703	TACAGTGTTTAATGTTTATC	64	9834	9853	280
590195	685	704	TTACAGTGTTTAATGTTTAT	56	9835	9854	281
590196	686	705	ATTACAGTGTTTAATGTTTA	50	9836	9855	282
590197	687	706	GATTACAGTGTTTAATGTTT	74	9837	9856	283
590198	688	707	AGATTACAGTGTTTAATGTT	37	9838	9857	284
590199	689	708	AAGATTACAGTGTTTAATGT	58	9839	9858	285
393375	690	709	TAAGATTACAGTGTTTAATG	58	9840	9859	286
590200	691	710	TTAAGATTACAGTGTTTAAT	46	9841	9860	287
436876	772	791	CAAATCTTCCAAGTGATCAT	36	9922	9941	288
590201	773	792	ACAAATCTTCCAAGTGATCA	33	9923	9942	289
590202	774	793	TACAAATCTTCCAAGTGATC	34	9924	9943	290
150474	775	794	ATACAAATCTTCCAAGTGAT	47	9925	9944	50
590203	776	795	TATACAAATCTTCCAAGTGA	29	9926	9945	291
393382	777	796	CTATACAAATCTTCCAAGTG	41	9927	9946	292
436877	778	797	ACTATACAAATCTTCCAAGT	45	9928	9947	293
590204	779	798	AACTATACAAATCTTCCAAG	27	9929	9948	294
590205	780	799	AAACTATACAAATCTTCCAA	33	9930	9949	295
590206	781	800	AAAACTATACAAATCTTCCA	35	9931	9950	296
489533	782	801	TAAAACTATACAAATCTTCC	26	9932	9951	297
590207	783	802	ATAAAACTATACAAATCTTC	19	9933	9952	298
590208	784	803	TATAAAACTATACAAATCTT	2	9934	9953	299
590209	785	804	TTATAAAACTATACAAATCT	7	9935	9954	300
590210	786	805	TTTATAAAACTATACAAATC	0	9936	9955	301
590211	787	806	TTTTATAAAACTATACAAAT	4	9937	9956	302
590212	788	807	GTTTTATAAAACTATACAAA	5	9938	9957	303
590213	789	808	AGTTTTATAAAACTATACAA	3	9939	9958	304
436878	790	809	GAGTTTTATAAAACTATACA	7	9940	9959	305
150475	791	810	TGAGTTTTATAAAACTATAC	28	9941	9960	51

Porcentaje de inhibición del ARNm de SOD-1 mediante gapmeros 5-10-5 MOE dirigidos a las SEQ ID NO:1 y/o 2							
N.º ISIS	SEQ ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Sitio de detención	Secuencia	% de inhibición con RTS3898	SEQ ID NO:2 Sitio de inicio	SEQ ID NO:2 Sitio de detención	SEQ ID NO
489536	812	831	CATTGAAACAGACATTTTAA	28	9962	9981	306
150479	813	832	TCATTGAAACAGACATTTTA	36	9963	9982	52
393385	814	833	GTCATTGAAACAGACATTTT	50	9964	9983	307
590214	815	834	GGTCATTGAAACAGACATTT	45	9965	9984	308
590215	816	835	AGGTCATTGAAACAGACATT	47	9966	9985	309
590216	817	836	CAGGTCATTGAAACAGACAT	39	9967	9986	310
590217	818	837	ACAGGTCATTGAAACAGACA	44	9968	9987	311
590218	819	838	TACAGGTCATTGAAACAGAC	42	9969	9988	312
150480	820	839	ATACAGGTCATTGAAACAGA	46	9970	9989	53
393386	821	840	AATACAGGTCATTGAAACAG	36	9971	9990	313
489537	822	841	AAATACAGGTCATTGAAACA	12	9972	9991	314
590219	823	842	AAAATACAGGTCATTGAAAC	16	9973	9992	315
590220	824	843	CAAAATACAGGTCATTGAAA	21	9974	9993	316

Tabla 4

Porcentaje de inhibición del ARNm de SOD-1 mediante gapmeros 5-10-5 MOE dirigidos a las SEQ ID NO:1 y/o 2							
N.º ISIS	SEQ ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Sitio de detención	Secuencia	% de inhibición con RTS3898	SEQ ID NO:2 Sitio de inicio	SEQ ID NO:2 Sitio de detención	SEQ ID NO
590251	n/a	n/a	CCTTGCCTTCTGCTCGAAAT	57	1013	1032	317
590252	n/a	n/a	AATAAAGTTGACCTCTTTTT	45	5479	5498	318
590253	n/a	n/a	CTCTGATATAAAAATCTTGT	54	8142	8161	319
590254	n/a	n/a	GCCCCGCGGCGGCCTCGGTC	38	1238	1257	320
590255	n/a	n/a	GCTATCGCCATTATTACAAG	38	7722	7741	321
590256	n/a	n/a	CTCAAATGTGAAAGTTGTCC	57	3414	3433	322
590257	n/a	n/a	GTTCTATATTCAATAAATGC	37	7925	7944	323
590258	n/a	n/a	AATTAAAGTTCCCAAATACA	0	7578	7597	324
590259	n/a	n/a	GATCATTACAAAAGTTAAGA	17	6150	6169	325
590260	n/a	n/a	CCTTCTCTGCCCTTGCAGCC	55	1685	1704	326
590261	n/a	n/a	ACCCAAATAACTATGTTGTA	n.d.	9394	9413	327
590262	n/a	n/a	CCAGGTTTTAAACTTAACAA	n.d.	8890	8909	328
590263	n/a	n/a	ATCTCAGGACTAAAATAAAC	44	3663	3682	329
590264	n/a	n/a	AAATAACTATGTTGTAGACC	n.d.	9390	9409	330
590265	n/a	n/a	AAGAACCTTTTCCAGAAAAT	37	2449	2468	331
590266	n/a	n/a	GGAACAGAAACAAGTCTATG	25	7458	7477	332
590267	n/a	n/a	AGAAAGCTATCGCCATTATT	27	7727	7746	333
590268	n/a	n/a	TTCCCAAATACATTCTAAAA	7	7570	7589	334

Porcentaje de inhibición del ARNm de SOD-1 mediante gapmeros 5-10-5 MOE dirigidos a las SEQ ID NO:1 y/o 2							
N.º ISIS	SEQ ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Sitio de detención	Secuencia	% de inhibición con RTS3898	SEQ ID NO:2 Sitio de inicio	SEQ ID NO:2 Sitio de detención	SEQ ID NO
590269	n/a	n/a	AACTGCTCTAGGCCTGTGTC	53	4787	4806	335
590270	n/a	n/a	AAATGGATCAAATCTGATCA	31	6595	6614	336
590271	n/a	n/a	GTAGGTGCACATCAAAATCA	58	1928	1947	337
590272	n/a	n/a	TCTGATATAAAAATCTTGTC	28	8141	8160	338
590273	n/a	n/a	ACCATATGAACTCCAGAAAG	45	7741	7760	339
590274	n/a	n/a	AACATCAAGGTAGTTCATGA	10	8379	8398	340
590275	n/a	n/a	GCAATTACAGAAATGGATCA	42	6605	6624	341
590276	n/a	n/a	TTTTAAGCATATTCCAAAGT	45	6331	6350	342
590277	n/a	n/a	TCAACCCCCAGCTCAAACAC	26	6174	6193	343
590278	n/a	n/a	AGAAAAATAACATTAATCCT	n.d.	9541	9560	344
590279	n/a	n/a	AAGATTTTAAACACGGAATA	31	3085	3104	345
146145	165	184	GTCGCCCTTCAGCACGCACA	82	971	990	54
333611	167	186	CCGTCGCCCTTCAGCACGCA	81	973	992	21
590250	399	418	AGCAGTCACATTGCCCAAGT	75	8454	8473	346
489525	682	701	CAGTGTTTAATGTTTATCAG	69	9832	9851	347
436879	825	844	GCAAAATACAGGTCATTGAA	49	9975	9994	348
590221	826	845	GGCAAAATACAGGTCATTGA	54	9976	9995	349
590222	827	846	TGGCAAAATACAGGTCATTG	52	9977	9996	350
393387	828	847	CTGGCAAAATACAGGTCATT	51	9978	9997	351
590223	829	848	TCTGGCAAAATACAGGTCAT	47	9979	9998	352
590224	830	849	GTCTGGCAAAATACAGGTCA	44	9980	9999	353
590225	831	850	AGTCTGGCAAAATACAGGTC	50	9981	10000	354
489538	832	851	AAGTCTGGCAAAATACAGGT	38	9982	10001	355
590226	833	852	TAAGTCTGGCAAAATACAGG	33	9983	10002	356
590227	834	853	TTAAGTCTGGCAAAATACAG	20	9984	10003	357
150482	853	872	TTTAATACCCATCTGTGATT	29	10003	10022	55
590228	854	873	GTTTAATACCCATCTGTGAT	33	10004	10023	358
150483	855	874	AGTTTAATACCCATCTGTGA	44	10005	10024	56
590229	856	875	AAGTTTAATACCCATCTGTG	51	10006	10025	359
590230	857	876	CAAGTTTAATACCCATCTGT	42	10007	10026	360
590231	858	877	ACAAGTTTAATACCCATCTG	38	10008	10027	361
393389	859	878	GACAAGTTTAATACCCATCT	48	10009	10028	362
590232	860	879	TGACAAGTTTAATACCCATC	55	10010	10029	363
590233	861	880	CTGACAAGTTTAATACCCAT	49	10011	10030	364
489541	862	881	TCTGACAAGTTTAATACCCA	52	10012	10031	365
590234	863	882	TTCTGACAAGTTTAATACCC	39	10013	10032	366
590235	864	883	ATTCTGACAAGTTTAATACC	21	10014	10033	367

Porcentaje de inhibición del ARNm de SOD-1 mediante gapmeros 5-10-5 MOE dirigidos a las SEQ ID NO:1 y/o 2							
N.º ISIS	SEQ ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Sitio de detención	Secuencia	% de inhibición con RTS3898	SEQ ID NO:2 Sitio de inicio	SEQ ID NO:2 Sitio de detención	SEQ ID NO
590236	865	884	AATTCTGACAAGTTTAATAC	4	10015	10034	368
393390	866	885	AAATTCTGACAAGTTTAATA	7	10016	10035	369
590237	867	886	GAAATTCTGACAAGTTTAAT	5	10017	10036	370
436881	868	887	AGAAATTCTGACAAGTTTAA	33	10018	10037	371
590238	869	888	AAGAAATTCTGACAAGTTTA	20	10019	10038	372
590239	891	910	TTATTCACAGGCTTGAATGA	23	10041	10060	373
489544	892	911	TTTATTCACAGGCTTGAATG	41	10042	10061	374
590240	893	912	TTTTATTCACAGGCTTGAAT	40	10043	10062	375
436884	894	913	TTTTTATTCACAGGCTTGAA	31	10044	10063	376
590241	895	914	GTTTTTATTCACAGGCTTGA	39	10045	10064	377
150488	896	915	GGTTTTTATTCACAGGCTTG	51	10046	10065	57
590242	897	916	GGGTTTTTATTCACAGGCTT	46	10047	10066	378
150489	898	917	AGGGTTTTTATTCACAGGCT	52	10048	10067	58
590243	899	918	CAGGGTTTTTATTCACAGGC	49	10049	10068	379
590244	900	919	ACAGGGTTTTTATTCACAGG	38	10050	10069	380
590245	901	920	TACAGGGTTTTTATTCACAG	34	10051	10070	381
150490	902	921	ATACAGGGTTTTTATTCACA	30	10052	10071	59
590246	903	922	CATACAGGGTTTTTATTCAC	34	10053	10072	382
150491	904	923	CCATACAGGGTTTTTATTCA	34	10054	10073	60
590247	905	924	GCCATACAGGGTTTTTATTC	34	10055	10074	383
590248	906	925	TGCCATACAGGGTTTTTATT	33	10056	10075	384
393393	907	926	GTGCCATACAGGGTTTTTAT	43	10057	10076	385
590249	908	927	AGTGCCATACAGGGTTTTTA	12	10058	10077	386

Tabla 5

Porcentaje de inhibición del ARNm de SOD-1 mediante gapmeros 5-10-5 MOE dirigidos a las SEQ ID NO:1 y/o 2							
N.º ISIS	SEQ ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Sitio de detención	Secuencia	% de inhibición con RTS3898	SEQ ID NO:2 Sitio de inicio	SEQ ID NO:2 Sitio de detención	SEQ ID NO
333611	167	186	CCGTCGCCCTTCAGCACGCA	86	973	992	21
590280	n/a	n/a	TGGAAAAACTCAAATGTGAA	51	3422	3441	387
590281	n/a	n/a	TTTCCCTTTCTTTTCCACAC	76	5738	5757	388
590282	n/a	n/a	TCTTTCCCTTTCTTTTCCAC	65	5740	5759	389
590283	n/a	n/a	TACCTTCTCTGCCCTTGCAG	74	1687	1706	390
590284	n/a	n/a	GCAAGGGCCAAGGCTGCTGC	75	6879	6898	391
590285	n/a	n/a	AAAGCTAAATTATGAATTAA	12	7592	7611	392
590286	n/a	n/a	CTAATGAAGGCTCAGTATGA	59	3193	3212	393

Porcentaje de inhibición del ARNm de SOD-1 mediante gapmeros 5-10-5 MOE dirigidos a las SEQ ID NO:1 y/o 2							
N.º ISIS	SEQ ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Sitio de detención	Secuencia	% de inhibición con RTS3898	SEQ ID NO:2 Sitio de inicio	SEQ ID NO:2 Sitio de detención	SEQ ID NO
590287	n/a	n/a	GGAGTCAAATGCCAAAGAAC	60	2463	2482	394
590288	n/a	n/a	TGAATTAAAGTTCCCAAATA	5	7580	7599	395
590289	n/a	n/a	ACTTGGTGCAGGCAGAATAT	63	6916	6935	396
590290	n/a	n/a	CCTCTGATATAAAAATCTTG	67	8143	8162	397
590291	n/a	n/a	AAAGTTGGAGAGAGTTTCTG	8	4940	4959	398
590292	n/a	n/a	TCTCTGCCCTTGCAGCCCAA	80	1682	1701	399
590293	n/a	n/a	TTACTTGGTGCAGGCAGAAT	56	6918	6937	400
590294	n/a	n/a	AATGGAGTCAAATGCCAAAG	66	2466	2485	401
590295	n/a	n/a	TATGAATTAAAGTTCCCAAA	20	7582	7601	402
590296	n/a	n/a	AGTTCTATATTCAATAAATG	21	7926	7945	403
590297	n/a	n/a	TACAAGTAGTATACCATATG	33	7753	7772	404
590298	n/a	n/a	TAGCCTTAGAGCTGTACAAA	70	1553	1572	405
590299	n/a	n/a	GTCCCCATTTGTCAATTCCT	71	7882	7901	406
590300	n/a	n/a	AACCTGCCTACTGGCAGAGC	59	2095	2114	407
590301	n/a	n/a	CTTGTTCCCACACTCAATGC	56	4747	4766	408
590302	n/a	n/a	ACAAGTCATGATAACCTGCA	61	8952	8971	409
590303	n/a	n/a	TGTTTTCCAAACTCAGATCT	52	8796	8815	410
590304	n/a	n/a	AGAACCTCATAATATTAGAA	9	9557	9576	411
590305	n/a	n/a	GGTTTTAAACTTAACAAAAT	1	8887	8906	412
590306	n/a	n/a	CTCTGGTGTATTTTTAGTAA	65	1831	1850	413
590307	n/a	n/a	TATCTCTGCATATCTGGAAA	71	3034	3053	414
590308	n/a	n/a	CAGCCTTTTTAACCCAAAAG	68	4407	4426	415
590309	n/a	n/a	TGGAATGCTCCACTATCCAA	57	3012	3031	416
590310	n/a	n/a	CGTTCAGAAGTTTGTCTCTG	67	2126	2145	417
590311	n/a	n/a	CTGCTCAGGGAAGGTGGAAA	53	2922	2941	418
590312	n/a	n/a	TCAAGAGAAGCTAGGAAAAC	50	3154	3173	419
590313	n/a	n/a	TCCCTTTCTTTTCCACACCT	74	5736	5755	420
590314	n/a	n/a	TTGTTCCCACACTCAATGCA	56	4746	4765	421
590315	n/a	n/a	TCACCAGCACAGCACAACAC	58	5076	5095	422
590316	n/a	n/a	CCTGGGATCATTACAAAAGT	42	6155	6174	423
590317	n/a	n/a	AGTAGTATACCATATGAACT	35	7749	7768	424
590318	n/a	n/a	TCTAATATGGTCAAATGTAA	27	8779	8798	425
590319	n/a	n/a	GGTTGGGCTCTGGTGTATTT	64	1838	1857	426
590320	n/a	n/a	TGCCCTTTACTTGGTGCAGG	56	6924	6943	427
590321	n/a	n/a	AGAGAGTTTCTGAACAAAGA	24	4932	4951	428
590322	n/a	n/a	GAATTTCAGCAATTACAGAA	33	6613	6632	429

Porcentaje de inhibición del ARNm de SOD-1 mediante gapmeros 5-10-5 MOE dirigidos a las SEQ ID NO:1 y/o 2							
N.º ISIS	SEQ ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Sitio de detención	Secuencia	% de inhibición con RTS3898	SEQ ID NO:2 Sitio de inicio	SEQ ID NO:2 Sitio de detención	SEQ ID NO
590323	n/a	n/a	ACAAGTTAAACAAGTCATGA	9	8961	8980	430
590324	n/a	n/a	TGTGCCCTTTACTTGGTGCA	47	6926	6945	431
590325	n/a	n/a	TTAGGAGGAGGAAAAGGACC	23	1719	1738	432
590326	n/a	n/a	ACTGGCAGAGCAATTTTAAA	25	2086	2105	433
590327	n/a	n/a	AGTCAAATGCCAAAGAACCT	58	2461	2480	434
590328	n/a	n/a	AAGCATCAGATGGATTAGGG	17	8411	8430	435
590329	n/a	n/a	GTCCGCGGGACCCTCAGGAA	54	1414	1433	436
590330	n/a	n/a	CAATTACAGAAATGGATCAA	42	6604	6623	437
590331	n/a	n/a	GCTGTCAAGTAATCACTACC	27	9606	9625	438
590332	n/a	n/a	AGTGCAAAGTTGGAGAGAGT	33	4945	4964	439
590333	n/a	n/a	ACTTGCTTCCAATCCCAAAT	78	6436	6455	440
590334	n/a	n/a	AACTCAAATGTGAAAGTTGT	51	3416	3435	441
590335	n/a	n/a	TTTTAGTAAGATCTTCAAAT	14	1820	1839	442
590336	n/a	n/a	ATTTCAGCAATTACAGAAAT	27	6611	6630	443
590337	n/a	n/a	TTAAGTGTCCCCATTTGTCA	56	7888	7907	444
590338	n/a	n/a	TTAGCAACCTGCCTACTGGC	57	2100	2119	445
590339	n/a	n/a	TATTACAAGAGTTAAGCATC	41	7711	7730	446
590340	n/a	n/a	ATGTTGAATATACATGTACA	36	4545	4564	447
590341	n/a	n/a	TTTGTCTCTGACCATCTTAG	74	2116	2135	448
590342	n/a	n/a	TTTTCCACCAGTTGGTAACT	59	2253	2272	449
590343	n/a	n/a	CAACAGCTTCCCACAAGTTA	28	8973	8992	450
590344	n/a	n/a	CAAATGTGAAAGTTGTCCCT	62	3412	3431	451
590345	n/a	n/a	GCTACCTTCTCTGCCCTTGC	73	1689	1708	452
590346	n/a	n/a	TCTTAGCAGAACAGTGTTCT	51	8743	8762	453
590347	n/a	n/a	ATACATTCTAAAAAGAAACA	41	7563	7582	454
590348	n/a	n/a	GCACATATTTACAAGTAGTA	58	7762	7781	455
590349	n/a	n/a	GGGTCACCAGCACAGCACAA	35	5079	5098	456
590350	n/a	n/a	GTGCAAGGGCCAAGGCTGCT	66	6881	6900	457
590351	n/a	n/a	ACCTGGGTTCATGCATGGAT	72	2902	2921	458
590352	n/a	n/a	ATCACTATTTGAAACTAAAT	0	6569	6588	459
590353	n/a	n/a	ATACAATAAAGTTGACCTCT	64	5483	5502	460
590354	n/a	n/a	TTTTAAACTTAACAAAATGT	10	8885	8904	461
590355	n/a	n/a	CTCCCCGCGCTCCCGCCACG	15	1268	1287	462
590356	n/a	n/a	GAAGGCTCAGTATGAAGAGA	65	3188	3207	463

Tabla 6

Porcentaje de inhibición del ARNm de SOD-1 mediante gapmeros 5-10-5 MOE dirigidos a las SEQ ID NO:1 y/o 2							
N.º ISIS	SEQ ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Sitio de detención	Secuencia	% de inhibición con RTS3898	SEQ ID NO:2 Sitio de inicio	SEQ ID NO:2 Sitio de detención	SEQ ID NO
333611	167	186	CCGTCGCCCTTCAGCACGCA	87	973	992	21
590357	n/a	n/a	AGAAAACAGCTGATTTACCT	40	4915	4934	464
590358	n/a	n/a	CCACAAGTTAAACAAGTCAT	n.d.	8963	8982	465
590359	n/a	n/a	CAAATTTGCAAACAAGTAGC	61	8331	8350	466
590360	n/a	n/a	CCTAATTTGAACTGCAAGTA	n.d.	8665	8684	467
590361	n/a	n/a	AAAAAACTCATCTCCCCAGC	70	6969	6988	468
590362	n/a	n/a	AGGCTCAGTATGAAGAGATC	67	3186	3205	469
590363	n/a	n/a	TGTTATCAAGAGCACAGGGC	58	3383	3402	470
590364	n/a	n/a	CCTCAAAAGGGAGATGGTAA	41	4768	4787	471
590365	n/a	n/a	AGTATGGGTCACCAGCACAG	71	5084	5103	472
590366	n/a	n/a	TCACAATCTAGTGCAGTTAC	70	5584	5603	473
590367	n/a	n/a	CAAGTGAGAAACCCAATCCT	n.d.	8856	8875	474
590368	n/a	n/a	AGAAAATCTGGCCATTTTAA	n.d.	8832	8851	475
590369	n/a	n/a	ACAGGTAATGGTGCTCCGTG	71	3716	3735	476
590370	n/a	n/a	TGAAAGGCTTTCAGAAAACA	44	8102	8121	477
590371	n/a	n/a	CAGGCAAGTTACAGGAAGCA	64	6687	6706	478
590372	n/a	n/a	CAGCAAGCTGCTTAACTGCT	65	4800	4819	479
590373	n/a	n/a	TGTTGCAAAGACATTACCTT	n.d.	9455	9474	480
590374	n/a	n/a	GAAACTAAATTAGCAAGATG	43	6559	6578	481
590375	n/a	n/a	TCAAGAGCACAGGGCCAAAA	60	3378	3397	482
590376	n/a	n/a	AGGAGGAGGAAAAGGACCTC	53	1717	1736	483
590377	n/a	n/a	CCTCAGCCTTTTTAACCCAA	73	4410	4429	484
590378	n/a	n/a	CTATGTTGTAGACCACCACA	n.d.	9384	9403	485
590379	n/a	n/a	CTCCGTGGCTACATACAGAA	66	3703	3722	486
590380	n/a	n/a	TTTATCTGGATCTTTAGAAA	n.d.	8642	8661	487
590381	n/a	n/a	AAAAAAAGGAAAGTGAAAGT	n.d.	9279	9298	488
590382	n/a	n/a	GGTTCATGCATGGATTCTCA	76	2897	2916	489
590383	n/a	n/a	CTGCAAAGTGTCACACAAAC	76	1630	1649	490
590384	n/a	n/a	TTCAGAAGTACCAAAGGGTA	53	8227	8246	491
590385	n/a	n/a	TAAAAGCATTCCAGCATTTG	44	7848	7867	492
590386	n/a	n/a	TAGTATACCATATGAACTCC	73	7747	7766	493
590387	n/a	n/a	TGCATATCTGGAAAGCTGGA	59	3028	3047	494
590388	n/a	n/a	CTTAACTGCTCTAGGCCTGT	54	4790	4809	495
590389	n/a	n/a	AGGCACCGACCGGGCGGCAC	21	1155	1174	496
590390	n/a	n/a	TGCAAAGTTGGAGAGAGTTT	32	4943	4962	497
590391	n/a	n/a	TCCTCAAAAGGGAGATGGTA	37	4769	4788	498

Porcentaje de inhibición del ARNm de SOD-1 mediante gapmeros 5-10-5 MOE dirigidos a las SEQ ID NO:1 y/o 2							
N.º ISIS	SEQ ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Sitio de detención	Secuencia	% de inhibición con RTS3898	SEQ ID NO:2 Sitio de inicio	SEQ ID NO:2 Sitio de detención	SEQ ID NO
590392	n/a	n/a	AGTATACCATATGAACTCCA	76	7746	7765	499
590393	n/a	n/a	TATTTGTACATGTTGAATAT	2	4554	4573	500
590394	n/a	n/a	ACCCAAAAGGTGTATGTCTC	71	4396	4415	501
590395	n/a	n/a	CTTTGGAAAAAAAGGAAAGT	n.d.	9285	9304	502
590396	n/a	n/a	GGGAGAAAGGCAGGCAAGTT	20	6697	6716	503
590397	n/a	n/a	TTAAGCCCAGGAAGTAAAAG	9	7862	7881	504
590398	n/a	n/a	AGACATTACCTTTAAACATT	n.d.	9447	9466	505
590399	n/a	n/a	GTGGCTTAAGAAATGCTCCG	26	2050	2069	506
590400	n/a	n/a	GTGAGAAGGGAACAGAAACA	48	7466	7485	507
590401	n/a	n/a	AAAAGCATCAGATGGATTAG	21	8413	8432	508
590402	n/a	n/a	TTCCACCAGTTGGTAACTTC	78	2251	2270	509
590403	n/a	n/a	TTTTTAGTAAGATCTTCAAA	15	1821	1840	510
590404	n/a	n/a	ATCTGTGTCCAAATCCCAGG	59	4847	4866	511
590405	n/a	n/a	TAAGATCTTCAAATAAGCTA	33	1814	1833	512
590406	n/a	n/a	ATCAACTCTTTCCCTTTCTT	63	5746	5765	513
590407	n/a	n/a	TGTGTCCTCAAAAGGGAGAT	37	4773	4792	514
590408	n/a	n/a	TACCTCCTCCCAACAATACC	n.d.	9590	9609	515
590409	n/a	n/a	TTCTGCTTTACAACTATGGC	n.d.	9133	9152	516
590410	n/a	n/a	GTACATGTTGAATATACATG	35	4549	4568	517
590411	n/a	n/a	TTTGTGGCTAATCTTAAGGT	47	5699	5718	518
590412	n/a	n/a	TCCTGCCTCAGCCTTTTTAA	34	4415	4434	519
590413	n/a	n/a	CGGTGTCCGCGGGACCCTCA	59	1418	1437	520
590414	n/a	n/a	GAAATGGATCAAATCTGATC	50	6596	6615	521
590415	n/a	n/a	GGTAGTTCATGAGCTAAATT	31	8371	8390	522
590416	n/a	n/a	AATGGAGTCTCGACTAGTTT	62	8072	8091	523
590417	n/a	n/a	CAAGTATGGGTCACCAGCAC	57	5086	5105	524
590418	n/a	n/a	GGTGTCCGCGGGACCCTCAG	40	1417	1436	525
590419	n/a	n/a	CGCCACGCGCAGGCCCAGCC	37	1255	1274	526
590420	n/a	n/a	TCTAGGCCTGTGTCCTCAAA	75	4781	4800	527
590421	n/a	n/a	ACTGTCCTGGGCTAATGAAG	36	3204	3223	528
590422	n/a	n/a	AAGCATCTTGTTACCTCTCT	52	7698	7717	529
590423	n/a	n/a	GCCCAGGAAGTAAAAGCATT	38	7858	7877	530
590424	n/a	n/a	GTAAGATCTTCAAATAAGCT	46	1815	1834	531
590425	n/a	n/a	AAAGGGAGATGGTAATCTTG	48	4763	4782	532
590426	n/a	n/a	GCCAAGGCTGCTGCCTTACA	66	6873	6892	533
590427	n/a	n/a	CAGACTAACTGTTCCTGTCC	43	2363	2382	534

Porcentaje de inhibición del ARNm de SOD-1 mediante gapmeros 5-10-5 MOE dirigidos a las SEQ ID NO:1 y/o 2							
N.º ISIS	SEQ ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Sitio de detención	Secuencia	% de inhibición con RTS3898	SEQ ID NO:2 Sitio de inicio	SEQ ID NO:2 Sitio de detención	SEQ ID NO
590428	n/a	n/a	TTTGTCAATTCCTTTAAGCC	39	7875	7894	535
590429	n/a	n/a	ACTACCTCCTCCCAACAATA	n.d.	9592	9611	536
590430	n/a	n/a	TACCTCTCTTCATCCTTTGG	50	7687	7706	537
590431	n/a	n/a	ACTGCTCTAGGCCTGTGTCC	59	4786	4805	538
590432	n/a	n/a	CCTCCTCCCAACAATACCCA	n.d.	9588	9607	539
590433	n/a	n/a	GGCAGGCAAGTTACAGGAAG	42	6689	6708	540

Tabla 7

Porcentaje de inhibición del ARNm de SOD-1 mediante gapmeros 5-10-5 MOE dirigidos a las SEQ ID NO:1 y/o 2							
N.º ISIS	SEQ ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Sitio de detención	Secuencia	% de inhibición con RTS3898	SEQ ID NO:2 Sitio de inicio	SEQ ID NO:2 Sitio de detención	SEQ ID NO
592596	2	21	TCGCCCACTCTGGCCCCAAA	86	808	827	541
592597	4	23	CCTCGCCCACTCTGGCCCCA	89	810	829	542
592598	6	25	CGCCTCGCCCACTCTGGCCC	56	812	831	543
592599	8	27	CGCGCCTCGCCCACTCTGGC	68	814	833	544
592600	10	29	TCCGCGCCTCGCCCACTCTG	64	816	835	545
592601	12	31	CCTCCGCGCCTCGCCCACTC	83	818	837	546
592602	14	33	GACCTCCGCGCCTCGCCCAC	89	820	839	547
592603	16	35	CAGACCTCCGCGCCTCGCCC	88	822	841	548
592604	18	37	GCCAGACCTCCGCGCCTCGC	79	824	843	549
592605	20	39	AGGCCAGACCTCCGCGCCTC	89	826	845	550
592606	22	41	ATAGGCCAGACCTCCGCGCC	88	828	847	551
592607	24	43	TTATAGGCCAGACCTCCGCG	75	830	849	552
592608	26	45	CTTTATAGGCCAGACCTCCG	21	832	851	553
592609	28	47	TACTTTATAGGCCAGACCTC	76	834	853	554
592610	30	49	ACTACTTTATAGGCCAGACC	60	836	855	555
592611	32	51	CGACTACTTTATAGGCCAGA	0	838	857	556
592612	34	53	CGCGACTACTTTATAGGCCA	0	840	859	557
592613	36	55	TCCGCGACTACTTTATAGGC	0	842	861	558
592614	38	57	TCTCCGCGACTACTTTATAG	7	844	863	559
592615	40	59	CGTCTCCGCGACTACTTTAT	0	846	865	560
592616	42	61	CCCGTCTCCGCGACTACTTT	0	848	867	561
592617	44	63	ACCCCGTCTCCGCGACTACT	0	850	869	562
592618	46	65	GCACCCCGTCTCCGCGACTA	0	852	871	563
592619	48	67	CAGCACCCCGTCTCCGCGAC	0	854	873	564

Porcentaje de inhibición del ARNm de SOD-1 mediante gapmeros 5-10-5 MOE dirigidos a las SEQ ID NO:1 y/o 2							
N.º ISIS	SEQ ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Sitio de detención	Secuencia	% de inhibición con RTS3898	SEQ ID NO:2 Sitio de inicio	SEQ ID NO:2 Sitio de detención	SEQ ID NO
592620	50	69	ACCAGCACCCCGTCTCCGCG	0	856	875	565
592621	52	71	AAACCAGCACCCCGTCTCCG	2	858	877	566
592622	54	73	GCAAACCAGCACCCCGTCTC	4	860	879	567
592623	56	75	ACGCAAACCAGCACCCCGTC	0	862	881	568
592624	58	77	CGACGCAAACCAGCACCCCG	0	864	883	569
592625	60	79	TACGACGCAAACCAGCACCC	0	866	885	570
592626	62	81	ACTACGACGCAAACCAGCAC	0	868	887	571
592627	64	83	AGACTACGACGCAAACCAGC	1	870	889	572
592628	66	85	GGAGACTACGACGCAAACCA	0	872	891	573
592629	68	87	CAGGAGACTACGACGCAAAC	0	874	893	574
592630	70	89	TGCAGGAGACTACGACGCAA	0	876	895	575
592631	72	91	GCTGCAGGAGACTACGACGC	1	878	897	576
150511	74	93	ACGCTGCAGGAGACTACGAC	0	880	899	61
592632	90	109	GCAACGGAAACCCCAGACGC	2	896	915	577
592633	92	111	CTGCAACGGAAACCCCAGAC	0	898	917	578
592634	94	113	GACTGCAACGGAAACCCCAG	0	900	919	579
345715	95	114	GGACTGCAACGGAAACCCCA	0	901	920	580
592635	96	115	AGGACTGCAACGGAAACCCC	1	902	921	581
150437	98	117	CGAGGACTGCAACGGAAACC	6	904	923	62
592636	100	119	TCCGAGGACTGCAACGGAAA	6	906	925	582
592637	102	121	GTTCCGAGGACTGCAACGGA	12	908	927	583
592638	104	123	TGGTTCCGAGGACTGCAACG	0	910	929	584
592639	106	125	CCTGGTTCCGAGGACTGCAA	32	912	931	585
592640	108	127	GTCCTGGTTCCGAGGACTGC	68	914	933	586
345717	110	129	AGGTCCTGGTTCCGAGGACT	65	916	935	587
592641	112	131	CGAGGTCCTGGTTCCGAGGA	84	918	937	588
592642	114	133	GCCGAGGTCCTGGTTCCGAG	86	920	939	589
592643	116	135	ACGCCGAGGTCCTGGTTCCG	78	922	941	590
592644	118	137	CCACGCCGAGGTCCTGGTTC	79	924	943	591
345719	120	139	GGCCACGCCGAGGTCCTGGT	63	926	945	592
150441	122	141	TAGGCCACGCCGAGGTCCTG	81	928	947	63
592645	124	143	GCTAGGCCACGCCGAGGTCC	63	930	949	593
592646	126	145	TCGCTAGGCCACGCCGAGGT	56	932	951	594
592647	128	147	ACTCGCTAGGCCACGCCGAG	48	934	953	595
345721	130	149	TAACTCGCTAGGCCACGCCG	63	936	955	596
592648	132	151	CATAACTCGCTAGGCCACGC	38	938	957	597

Porcentaje de inhibición del ARNm de SOD-1 mediante gapmeros 5-10-5 MOE dirigidos a las SEQ ID NO:1 y/o 2							
N.º ISIS	SEQ ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Sitio de detención	Secuencia	% de inhibición con RTS3898	SEQ ID NO:2 Sitio de inicio	SEQ ID NO:2 Sitio de detención	SEQ ID NO
592649	134	153	GCCATAACTCGCTAGGCCAC	52	940	959	598
592650	136	155	TCGCCATAACTCGCTAGGCC	59	942	961	599
592651	138	157	CGTCGCCATAACTCGCTAGG	55	944	963	600
592652	156	175	CAGCACGCACACGGCCTTCG	56	962	981	601
333605	158	177	TTCAGCACGCACACGGCCTT	85	964	983	64
333606	160	179	CCTTCAGCACGCACACGGCC	82	966	985	65
146144	162	181	GCCCTTCAGCACGCACACGG	58	968	987	66
333609	164	183	TCGCCCTTCAGCACGCACAC	79	970	989	67
146145	165	184	GTCGCCCTTCAGCACGCACA	86	971	990	54
333610	166	185	CGTCGCCCTTCAGCACGCAC	79	972	991	68
333611	167	186	CCGTCGCCCTTCAGCACGCA	83	973	992	21
592653	168	187	GCCGTCGCCCTTCAGCACGC	79	974	993	602
592654	169	188	GGCCGTCGCCCTTCAGCACG	72	975	994	603
592655	170	189	GGGCCGTCGCCCTTCAGCAC	51	976	995	604
592656	172	191	CTGGGCCGTCGCCCTTCAGC	45	978	997	605
592657	174	193	CACTGGGCCGTCGCCCTTCA	33	980	999	606
592658	176	195	TGCACTGGGCCGTCGCCCTT	72	982	1001	607
592659	178	197	CCTGCACTGGGCCGTCGCCC	76	984	1003	608

Tabla 8

Porcentaje de inhibición del ARNm de SOD-1 mediante gapmeros 5-10-5 MOE dirigidos a las SEQ ID NO:1 y/o 2							
N.º ISIS	SEQ ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Sitio de detención	Secuencia	% de inhibición con RTS3898	SEQ ID NO:2 Sitio de inicio	SEQ ID NO:2 Sitio de detención	SEQ ID NO
333611	167	186	CCGTCGCCCTTCAGCACGCA	87	973	992	21
150443	180	199	GCCCTGCACTGGGCCGTCGC	65	986	1005	69
592660	182	201	ATGCCCTGCACTGGGCCGTC	52	988	1007	609
592661	184	203	TGATGCCCTGCACTGGGCCG	30	990	1009	610
592662	186	205	GATGATGCCCTGCACTGGGC	38	992	1011	611
592663	188	207	TTGATGATGCCCTGCACTGG	36	994	1013	612
150444	190	209	AATTGATGATGCCCTGCACT	48	996	1015	70
592664	192	211	GAAATTGATGATGCCCTGCA	35	998	1017	15
592665	194	213	TCGAAATTGATGATGCCCTG	40	1000	1019	614
592666	196	215	GCTCGAAATTGATGATGCCC	68	1002	1021	615
592667	198	217	CTGCTCGAAATTGATGATGC	63	1004	1023	616
592668	200	219	TTCTGCTCGAAATTGATGAT	47	1006	1025	617

Porcentaje de inhibición del ARNm de SOD-1 mediante gapmeros 5-10-5 MOE dirigidos a las SEQ ID NO:1 y/o 2							
N.º ISIS	SEQ ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Sitio de detención	Secuencia	% de inhibición con RTS3898	SEQ ID NO:2 Sitio de inicio	SEQ ID NO:2 Sitio de detención	SEQ ID NO
592669	239	258	TTAATGCTTCCCCACACCTT	68	4993	5012	618
592670	241	260	CTTTAATGCTTCCCCACACC	71	4995	5014	619
592671	243	262	TCCTTTAATGCTTCCCCACA	69	4997	5016	620
150448	245	264	AGTCCTTTAATGCTTCCCCA	76	4999	5018	71
592672	247	266	TCAGTCCTTTAATGCTTCCC	75	5001	5020	621
592673	249	268	AGTCAGTCCTTTAATGCTTC	58	5003	5022	622
592674	251	270	TCAGTCAGTCCTTTAATGCT	46	5005	5024	623
592675	253	272	CTTCAGTCAGTCCTTTAATG	41	5007	5026	624
592676	255	274	GCCTTCAGTCAGTCCTTTAA	62	5009	5028	625
150449	257	276	AGGCCTTCAGTCAGTCCTTT	65	5011	5030	72
592677	259	278	GCAGGCCTTCAGTCAGTCCT	69	5013	5032	626
592678	261	280	ATGCAGGCCTTCAGTCAGTC	65	5015	5034	627
592679	263	282	CCATGCAGGCCTTCAGTCAG	53	5017	5036	628
592680	277	296	CATGAACATGGAATCCATGC	63	5031	5050	629
592681	279	298	CTCATGAACATGGAATCCAT	60	5033	5052	630
592682	281	300	AACTCATGAACATGGAATCC	56	5035	5054	631
592683	284	303	CCAAACTCATGAACATGGAA	60	5038	5057	632
592684	286	305	CTCCAAACTCATGAACATGG	69	5040	5059	633
592685	288	307	ATCTCCAAACTCATGAACAT	40	5042	5061	634
592686	290	309	TTATCTCCAAACTCATGAAC	35	5044	5063	635
592687	292	311	TATTATCTCCAAACTCATGA	26	5046	5065	636
592688	294	313	TGTATTATCTCCAAACTCAT	41	5048	5067	637
150452	296	315	GCTGTATTATCTCCAAACTC	51	5050	5069	73
592689	298	317	CTGCTGTATTATCTCCAAAC	43	5052	5071	638
592690	300	319	GCCTGCTGTATTATCTCCAA	37	n/a	n/a	639
592691	302	321	CAGCCTGCTGTATTATCTCC	33	n/a	n/a	640
592692	304	323	TACAGCCTGCTGTATTATCT	27	n/a	n/a	641
592693	306	325	GGTACAGCCTGCTGTATTAT	21	n/a	n/a	642
592694	308	327	CTGGTACAGCCTGCTGTATT	23	n/a	n/a	643
592695	310	329	CACTGGTACAGCCTGCTGTA	46	n/a	n/a	644
592696	312	331	TGCACTGGTACAGCCTGCTG	40	n/a	n/a	645
592697	314	333	CCTGCACTGGTACAGCCTGC	62	n/a	n/a	646
592698	340	359	TTCTGGATAGAGGATTAAAG	41	7656	7675	647
592699	342	361	TTTTCTGGATAGAGGATTAA	29	7658	7677	648
592700	344	363	TGTTTTCTGGATAGAGGATT	51	7660	7679	649
592701	346	365	CGTGTTTTCTGGATAGAGGA	64	7662	7681	650

Porcentaje de inhibición del ARNm de SOD-1 mediante gapmeros 5-10-5 MOE dirigidos a las SEQ ID NO:1 y/o 2							
N.º ISIS	SEQ ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Sitio de detención	Secuencia	% de inhibición con RTS3898	SEQ ID NO:2 Sitio de inicio	SEQ ID NO:2 Sitio de detención	SEQ ID NO
592702	348	367	ACCGTGTTTTCTGGATAGAG	44	7664	7683	651
592703	350	369	CCACCGTGTTTTCTGGATAG	62	7666	7685	652
592704	352	371	GCCCACCGTGTTTTCTGGAT	60	7668	7687	653
592705	354	373	TGGCCCACCGTGTTTTCTGG	62	7670	7689	654
592706	356	375	TTTGGCCCACCGTGTTTTCT	49	7672	7691	655
592707	358	377	CCTTTGGCCCACCGTGTTTT	52	7674	7693	656
592708	382	401	AGTCTCCAACATGCCTCTCT	53	n/a	n/a	657
592709	384	403	CAAGTCTCCAACATGCCTCT	39	n/a	n/a	658
489501	386	405	CCCAAGTCTCCAACATGCCT	75	8441	8460	659
150454	388	407	TGCCCAAGTCTCCAACATGC	86	8443	8462	74
592710	390	409	ATTGCCCAAGTCTCCAACAT	71	8445	8464	660
592711	392	411	ACATTGCCCAAGTCTCCAAC	64	8447	8466	661
592712	394	413	TCACATTGCCCAAGTCTCCA	59	8449	8468	662
489502	396	415	AGTCACATTGCCCAAGTCTC	70	8451	8470	663
592713	398	417	GCAGTCACATTGCCCAAGTC	70	8453	8472	664
592714	400	419	CAGCAGTCACATTGCCCAAG	84	8455	8474	665
592715	402	421	GTCAGCAGTCACATTGCCCA	83	8457	8476	666
592716	404	423	TTGTCAGCAGTCACATTGCC	59	8459	8478	667
489503	406	425	CTTTGTCAGCAGTCACATTG	47	8461	8480	668
592717	408	427	ATCTTTGTCAGCAGTCACAT	54	8463	8482	669
592718	410	429	CCATCTTTGTCAGCAGTCAC	76	8465	8484	670
592719	412	431	CACCATCTTTGTCAGCAGTC	75	8467	8486	671
592720	414	433	CACACCATCTTTGTCAGCAG	66	8469	8488	672
489504	416	435	GCCACACCATCTTTGTCAGC	60	8471	8490	673
592721	418	437	CGGCCACACCATCTTTGTCA	62	8473	8492	674
592722	420	439	ATCGGCCACACCATCTTTGT	57	8475	8494	675
592723	422	441	ACATCGGCCACACCATCTTT	54	8477	8496	676
150458	424	443	ACACATCGGCCACACCATCT	77	8479	8498	75
489505	426	445	AGACACATCGGCCACACCAT	84	8481	8500	677
592724	428	447	ATAGACACATCGGCCACACC	66	8483	8502	678

Tabla 9

Porcentaje de inhibición del ARNm de SOD-1 mediante gapmeros 5-10-5 MOE dirigidos a las SEQ ID NO:1 y/o 2								
N.º ISIS	SEQ ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Sitio de detención	Secuencia	% de inhibición con RTS3898	% de inhibición con HTS90	SEQ ID NO:2 Sitio de inicio	SEQ ID NO:2 Sitio de detención	SEQ ID NO
333611	167	186	CCGTCGCCCTTCAGCACGCA	87	n.d.	973	992	21

Porcentaje de inhibición del ARNm de SOD-1 mediante gapmeros 5-10-5 MOE dirigidos a las SEQ ID NO:1 y/o 2								
N.º ISIS	SEQ ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Sitio de detención	Secuencia	% de inhibición con RTS3898	% de inhibición con HTS90	SEQ ID NO:2 Sitio de inicio	SEQ ID NO:2 Sitio de detención	SEQ ID NO
592725	430	449	CAATAGACACATCGGCCACA	67	65	8485	8504	679
592726	432	451	TTCAATAGACACATCGGCCA	62	66	8487	8506	680
592727	434	453	TCTTCAATAGACACATCGGC	56	49	8489	8508	681
489506	436	455	AATCTTCAATAGACACATCG	25	28	8491	8510	682
592728	438	457	AGAATCTTCAATAGACACAT	12	0	8493	8512	683
592729	440	459	ACAGAATCTTCAATAGACAC	24	16	8495	8514	684
592730	442	461	TCACAGAATCTTCAATAGAC	34	24	8497	8516	685
592731	444	463	GATCACAGAATCTTCAATAG	15	14	8499	8518	686
489507	446	465	GAGATCACAGAATCTTCAAT	42	46	8501	8520	687
592732	448	467	GTGAGATCACAGAATCTTCA	n.d.	58	8503	8522	688
592733	450	469	GAGTGAGATCACAGAATCTT	n.d.	45	8505	8524	689
592734	452	471	GAGAGTGAGATCACAGAATC	n.d.	48	8507	8526	690
592735	454	473	CTGAGAGTGAGATCACAGAA	n.d.	66	8509	8528	691
489508	456	475	TCCTGAGAGTGAGATCACAG	n.d.	60	8511	8530	692
333619	458	477	TCTCCTGAGAGTGAGATCAC	n.d.	65	8513	8532	76
592736	460	479	GGTCTCCTGAGAGTGAGATC	n.d.	40	8515	8534	693
592737	462	481	ATGGTCTCCTGAGAGTGAGA	n.d.	37	8517	8536	694
592738	464	483	CAATGGTCTCCTGAGAGTGA	n.d.	41	8519	8538	695
489509	466	485	TGCAATGGTCTCCTGAGAGT	n.d.	43	8521	8540	696
592739	468	487	GATGCAATGGTCTCCTGAGA	n.d.	16	8523	8542	697
592740	470	489	ATGATGCAATGGTCTCCTGA	n.d.	6	8525	8544	698
592741	472	491	CAATGATGCAATGGTCTCCT	n.d.	0	8527	8546	699
592742	474	493	GCCAATGATGCAATGGTCTC	n.d.	25	8529	8548	700
489510	476	495	CGGCCAATGATGCAATGGTC	n.d.	32	8531	8550	701
592743	478	497	TGCGGCCAATGATGCAATGG	n.d.	14	8533	8552	702
592744	480	499	TGTGCGGCCAATGATGCAAT	n.d.	0	8535	8554	703
592745	482	501	AGTGTGCGGCCAATGATGCA	n.d.	7	8537	8556	704
592746	484	503	CCAGTGTGCGGCCAATGATG	n.d.	25	8539	8558	705
489511	486	505	CACCAGTGTGCGGCCAATGA	n.d.	28	8541	8560	706
150460	488	507	ACCACCAGTGTGCGGCCAAT	n.d.	52	8543	8562	77
592747	490	509	GGACCACCAGTGTGCGGCCA	n.d.	44	n/a	n/a	707
592748	492	511	ATGGACCACCAGTGTGCGGC	n.d.	40	n/a	n/a	708
150462	494	513	TCATGGACCACCAGTGTGCG	n.d.	39	n/a	n/a	78
592749	496	515	TTTCATGGACCACCAGTGTG	n.d.	35	n/a	n/a	709
592750	498	517	TTTTTCATGGACCACCAGTG	n.d.	23	n/a	n/a	710
592751	500	519	GCTTTTTCATGGACCACCAG	n.d.	63	n/a	n/a	711
333636	536	555	GTACTTTCTTCATTTCCACC	n.d.	65	9686	9705	79

Porcentaje de inhibición del ARNm de SOD-1 mediante gapmeros 5-10-5 MOE dirigidos a las SEQ ID NO:1 y/o 2								
N.º ISIS	SEQ ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Sitio de detención	Secuencia	% de inhibición con RTS3898	% de inhibición con HTS90	SEQ ID NO:2 Sitio de inicio	SEQ ID NO:2 Sitio de detención	SEQ ID NO
333638	538	557	TTGTACTTTCTTCATTTCCA	n.d.	66	9688	9707	80
333640	540	559	CTTTGTACTTTCTTCATTTC	n.d.	37	9690	9709	81
592752	543	562	TGTCTTTGTACTTTCTTCAT	n.d.	63	9693	9712	712
592753	545	564	CCTGTCTTTGTACTTTCTTC	n.d.	74	9695	9714	713
592754	547	566	TTCCTGTCTTTGTACTTTCT	n.d.	72	9697	9716	714
592755	549	568	GTTTCCTGTCTTTGTACTTT	n.d.	57	9699	9718	715
592756	568	587	AAGCCAAACGACTTCCAGCG	72	66	9718	9737	716
592757	570	589	ACAAGCCAAACGACTTCCAG	72	74	9720	9739	717
489516	572	591	CCACAAGCCAAACGACTTCC	85	82	9722	9741	718
592758	574	593	CACCACAAGCCAAACGACTT	72	73	9724	9743	719
592759	576	595	TACACCACAAGCCAAACGAC	74	68	9726	9745	720
592760	578	597	ATTACACCACAAGCCAAACG	67	61	9728	9747	721
592761	580	599	CAATTACACCACAAGCCAAA	64	56	9730	9749	722
150466	640	659	GATAACAGATGAGTTAAGGG	66	65	9790	9809	82
489521	642	661	AGGATAACAGATGAGTTAAG	79	78	9792	9811	723
592762	663	682	GGATACATTTCTACAGCTAG	91	87	9813	9832	724
592763	665	684	CAGGATACATTTCTACAGCT	92	89	9815	9834	725
592764	667	686	ATCAGGATACATTTCTACAG	88	83	9817	9836	726
592765	669	688	TTATCAGGATACATTTCTAC	77	72	9819	9838	727
592766	671	690	GTTTATCAGGATACATTTCT	90	89	9821	9840	728
592767	673	692	ATGTTTATCAGGATACATTT	82	76	9823	9842	729
592768	675	694	TAATGTTTATCAGGATACAT	80	79	9825	9844	730
592769	677	696	TTTAATGTTTATCAGGATAC	82	78	9827	9846	731
592770	679	698	TGTTTAATGTTTATCAGGAT	79	75	9829	9848	732
592771	681	700	AGTGTTTAATGTTTATCAGG	84	81	9831	9850	733
489526	692	711	TTTAAGATTACAGTGTTTAA	36	38	9842	9861	734
592772	694	713	CTTTTAAGATTACAGTGTTT	46	47	9844	9863	735
592773	696	715	CACTTTTAAGATTACAGTGT	39	42	9846	9865	736
592774	698	717	TACACTTTTAAGATTACAGT	21	24	9848	9867	737
592775	700	719	ATTACACTTTTAAGATTACA	3	0	9850	9869	738
489527	702	721	CAATTACACTTTTAAGATTA	0	0	9852	9871	739
150467	704	723	CACAATTACACTTTTAAGAT	58	73	9854	9873	83
592776	706	725	CACACAATTACACTTTTAAG	29	5	9856	9875	740
592777	708	727	GTCACACAATTACACTTTTA	59	49	9858	9877	741
592778	710	729	AAGTCACACAATTACACTTT	40	34	9860	9879	742
489528	712	731	AAAAGTCACACAATTACACT	31	27	9862	9881	743
592779	714	733	GAAAAAGTCACACAATTACA	21	7	9864	9883	744

Porcentaje de inhibición del ARNm de SOD-1 mediante gapmeros 5-10-5 MOE dirigidos a las SEQ ID NO:1 y/o 2								
N.º ISIS	SEQ ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Sitio de detención	Secuencia	% de inhibición con RTS3898	% de inhibición con HTS90	SEQ ID NO:2 Sitio de inicio	SEQ ID NO:2 Sitio de detención	SEQ ID NO
592780	716	735	CTGAAAAAGTCACACAATTA	18	13	9866	9885	745
592781	718	737	CTCTGAAAAAGTCACACAAT	32	26	9868	9887	746
592782	720	739	AACTCTGAAAAAGTCACACA	35	20	9870	9889	747

Tabla 10

Porcentaje de inhibición del ARNm de SOD-1 mediante gapmeros 5-10-5 MOE dirigidos a las SEQ ID NO:1 y/o 2							
N.º ISIS	SEQ ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Sitio de detención	Secuencia	% de inhibición con RTS3898	SEQ ID NO:2 Sitio de inicio	SEQ ID NO:2 Sitio de detención	SEQ ID NO
333611	167	186	CCGTCGCCCTTCAGCACGCA	74	973	992	21
489529	722	741	GCAACTCTGAAAAAGTCACA	41	9872	9891	748
592783	724	743	AAGCAACTCTGAAAAAGTCA	34	9874	9893	749
592784	727	746	TTAAAGCAACTCTGAAAAAG	4	9877	9896	750
592785	729	748	CTTTAAAGCAACTCTGAAAA	36	9879	9898	751
592786	731	750	TACTTTAAAGCAACTCTGAA	28	9881	9900	752
592787	733	752	GGTACTTTAAAGCAACTCTG	48	9883	9902	753
592788	735	754	CAGGTACTTTAAAGCAACTC	38	9885	9904	754
592789	737	756	TACAGGTACTTTAAAGCAAC	20	9887	9906	755
592790	739	758	ACTACAGGTACTTTAAAGCA	26	9889	9908	756
592791	741	760	TCACTACAGGTACTTTAAAG	34	9891	9910	757
592792	743	762	TCTCACTACAGGTACTTTAA	50	9893	9912	758
592793	745	764	TTTCTCACTACAGGTACTTT	36	9895	9914	759
592794	747	766	AGTTTCTCACTACAGGTACT	53	9897	9916	760
592795	749	768	TCAGTTTCTCACTACAGGTA	37	9899	9918	761
150470	751	770	AATCAGTTTCTCACTACAGG	30	9901	9920	84
592796	753	772	TAAATCAGTTTCTCACTACA	21	9903	9922	762
150472	755	774	CATAAATCAGTTTCTCACTA	37	9905	9924	85
592797	757	776	ATCATAAATCAGTTTCTCAC	35	9907	9926	763
592798	759	778	TGATCATAAATCAGTTTCTC	35	9909	9928	764
592799	761	780	AGTGATCATAAATCAGTTTC	5	9911	9930	765
592800	763	782	CAAGTGATCATAAATCAGTT	21	9913	9932	766
592801	765	784	TCCAAGTGATCATAAATCAG	41	9915	9934	767
592802	767	786	CTTCCAAGTGATCATAAATC	44	9917	9936	768
592803	769	788	ATCTTCCAAGTGATCATAAA	30	9919	9938	769
592804	771	790	AAATCTTCCAAGTGATCATA	32	9921	9940	770
489534	792	811	CTGAGTTTTATAAAACTATA	4	9942	9961	771
150476	794	813	AACTGAGTTTTATAAAACTA	9	9944	9963	86

Porcentaje de inhibición del ARNm de SOD-1 mediante gapmeros 5-10-5 MOE dirigidos a las SEQ ID NO:1 y/o 2							
N.º ISIS	SEQ ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Sitio de detención	Secuencia	% de inhibición con RTS3898	SEQ ID NO:2 Sitio de inicio	SEQ ID NO:2 Sitio de detención	SEQ ID NO
592805	796	815	TTAACTGAGTTTTATAAAAC	14	9946	9965	772
592806	798	817	TTTTAACTGAGTTTTATAAA	3	9948	9967	773
592807	800	819	CATTTTAACTGAGTTTTATA	13	9950	9969	774
489535	802	821	GACATTTTAACTGAGTTTTA	34	9952	9971	775
592808	804	823	CAGACATTTTAACTGAGTTT	40	9954	9973	776
592809	806	825	AACAGACATTTTAACTGAGT	36	9956	9975	777
592810	808	827	GAAACAGACATTTTAACTGA	25	9958	9977	778
592811	810	829	TTGAAACAGACATTTTAACT	24	9960	9979	779
592812	835	854	TTTAAGTCTGGCAAAATACA	23	9985	10004	780
592813	837	856	GATTTAAGTCTGGCAAAATA	31	9987	10006	781
592814	839	858	GTGATTTAAGTCTGGCAAAA	41	9989	10008	782
592815	841	860	CTGTGATTTAAGTCTGGCAA	49	9991	10010	783
592816	843	862	ATCTGTGATTTAAGTCTGGC	53	9993	10012	784
150481	845	864	CCATCTGTGATTTAAGTCTG	51	9995	10014	87
592817	847	866	ACCCATCTGTGATTTAAGTC	51	9997	10016	785
592818	849	868	ATACCCATCTGTGATTTAAG	43	9999	10018	786
592819	851	870	TAATACCCATCTGTGATTTA	42	10001	10020	787
592820	870	889	AAAGAAATTCTGACAAGTTT	22	10020	10039	788
489542	872	891	ACAAAGAAATTCTGACAAGT	13	10022	10041	789
592821	874	893	TGACAAAGAAATTCTGACAA	24	10024	10043	790
592822	876	895	AATGACAAAGAAATTCTGAC	25	10026	10045	791
592823	878	897	TGAATGACAAAGAAATTCTG	6	10028	10047	792
592824	880	899	CTTGAATGACAAAGAAATTC	24	10030	10049	793
489543	882	901	GGCTTGAATGACAAAGAAAT	29	10032	10051	794
592825	884	903	CAGGCTTGAATGACAAAGAA	35	10034	10053	795
592826	886	905	CACAGGCTTGAATGACAAAG	32	10036	10055	796
592827	888	907	TTCACAGGCTTGAATGACAA	41	10038	10057	797
592828	890	909	TATTCACAGGCTTGAATGAC	30	10040	10059	798
150492	909	928	AAGTGCCATACAGGGTTTTT	32	10059	10078	88
592829	911	930	ATAAGTGCCATACAGGGTTT	0	10061	10080	799
150493	913	932	TAATAAGTGCCATACAGGGT	24	10063	10082	89
592830	915	934	CATAATAAGTGCCATACAGG	26	10065	10084	800
150495	917	936	CTCATAATAAGTGCCATACA	35	10067	10086	90
150496	919	938	GCCTCATAATAAGTGCCATA	37	10069	10088	91
592831	921	940	TAGCCTCATAATAAGTGCCA	19	10071	10090	801
592832	923	942	AATAGCCTCATAATAAGTGC	0	10073	10092	802

Porcentaje de inhibición del ARNm de SOD-1 mediante gapmeros 5-10-5 MOE dirigidos a las SEQ ID NO:1 y/o 2							
N.º ISIS	SEQ ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Sitio de detención	Secuencia	% de inhibición con RTS3898	SEQ ID NO:2 Sitio de inicio	SEQ ID NO:2 Sitio de detención	SEQ ID NO
592833	925	944	TTAATAGCCTCATAATAAGT	19	10075	10094	803
150497	927	946	TTTTAATAGCCTCATAATAA	17	10077	10096	92
592834	929	948	TCTTTTAATAGCCTCATAAT	27	10079	10098	804
592835	931	950	ATTCTTTTAATAGCCTCATA	27	10081	10100	805
150498	933	952	GGATTCTTTTAATAGCCTCA	39	10083	10102	93
592836	935	954	TTGGATTCTTTTAATAGCCT	24	10085	10104	806
592837	937	956	ATTTGGATTCTTTTAATAGC	0	10087	10106	807
592838	939	958	GAATTTGGATTCTTTTAATA	10	10089	10108	808
592839	941	960	TTGAATTTGGATTCTTTTAA	13	10091	10110	809
592840	943	962	GTTTGAATTTGGATTCTTTT	29	10093	10112	810
592841	945	964	TAGTTTGAATTTGGATTCTT	31	10095	10114	811
592842	947	966	TTTAGTTTGAATTTGGATTC	8	10097	10116	812
592843	949	968	TTTTTAGTTTGAATTTGGAT	10	n/a	n/a	813
592844	951	970	TTTTTTTAGTTTGAATTTGG	7	n/a	n/a	814

Ejemplo 2: Inhibición de SOD-1 humano en células HepG2 por gapmeros MOE

Los oligonucleótidos modificados se diseñaron para dirigirse a un ácido nucleico de superóxido dismutasa 1 soluble (SOD-1) y se sometieron a prueba para determinar sus efectos en el ARNm de SOD-1 in vitro. ISIS 146143, ISIS 150438-150440, ISIS 150442, ISIS 150450, ISIS 150455-150457, ISIS 150459, ISIS 150461, ISIS 150469, ISIS 150473, ISIS 150478, ISIS 150484, ISIS 150486, ISIS 150494, ISIS 150508-150510, ISIS 333607, ISIS 333608, ISIS 333611, ISIS 333618, previamente descritos enel documento WO 2005/040180, también se incluyeron en este ensayo. Los oligonucleótidos modificados se sometieron a prueba en una serie de experimentos que tenían condiciones de cultivo similares. Los resultados de cada experimento se presentan en tablas separadas que se muestran más adelante. Las células HepG2 cultivadas a una densidad de 20.000 células por pocillo se transfectaron utilizando electroporación con oligonucleótido modificado 5.000 nM. Después de un período de tratamiento de aproximadamente 24 horas, el ARN se aisló de las células y los niveles de ARNm de SOD-1 se midieron mediante PCR cuantitativa en tiempo real.

'Se utilizó un conjunto de sonda de cebador RTS3898 humano para medir los niveles de ARNm. En los casos en que el oligonucleótido solapaba el amplicón del conjunto de sonda de cebador, se utilizó un conjunto de sonda de cebador alternativo, HTS90, para medir los niveles de ARNm. Los niveles de ARNm de SOD-1 se ajustaron según el contenido de ARN total, tal como se midió por RIBOGREEN®. Los resultados se presentan como porcentaje de inhibición de SOD-1, en relación con las células de control no tratadas. 'nd' indica que los niveles de inhibición no se midieron usando el conjunto particular de sonda de cebador.

Los oligonucleótidos modificados de nuevo diseño en las tablas a continuación se diseñaron como los gapmeros 5-10-5 MOE. Los gapmeros 5-10-5MOE tienen una longitud de 20 nucleósidos, donde el segmento de brecha central comprende diez 2'-desoxirribonucleósidos y se encuentra flanqueado por segmentos de ala en la dirección 5' y la dirección 3' que comprenden cinco nucleósidos cada una. Cada nucleósido en el segmento de ala 5' y cada nucleósido en el segmento de ala 3' tiene una modificación 2'-MOE. Los enlaces internucleosídicos en cada gapmero son enlaces fosforotioato. Todos los residuos de citosina en cada gapmero son 5-metilcitosinas. El "sitio de inicio" indica el nucleósido más cercano a la posición 5', al cual se dirige el gapmero en la secuencia génica humana. El "sitio de detención" indica el nucleósido más cercano a la posición 3' al cual se dirige el gapmero en la secuencia génica humana. Cada gapmero enumerado en las tablas a continuación está dirigido al ARNm de SOD-1 humano, designado en esta invención como la SEQ ID NO:1 (n.º de acceso GENBANK NM_000454.4) o la secuencia genómica de SOD-

1 humano, designada en esta invención como la SEQ ID NO:2 (n.º de acceso GENBANK NT_011512.10 truncado de los nucleótidos 18693000 a 18704000). 'n/a' indica que el oligonucleótido modificado no se dirige a esa secuencia génica particular con un 100 % de complementariedad.

Tabla 11

Porcentaje de inhibición del ARNm de SOD-1 mediante gapmeros 5-10-5 MOE dirigidos a las SEQ ID NO:1 y/o 2							
N.º ISIS	SEQ ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Sitio de detención	Secuencia	% de inhibición con RTS3898	SEQ ID NO:2 Sitio de inicio	SEQ ID NO:2 Sitio de detención	SEQ ID NO
333611	167	186	CCGTCGCCCTTCAGCACGCA	64	973	992	21
596301	550	569	CGTTTCCTGTCTTTGTACTT	n.d.	9700	9719	815
596302	569	588	CAAGCCAAACGACTTCCAGC	54	9719	9738	816
596303	571	590	CACAAGCCAAACGACTTCCA	47	9721	9740	817
596304	573	592	ACCACAAGCCAAACGACTTC	28	9723	9742	818
596305	575	594	ACACCACAAGCCAAACGACT	49	9725	9744	819
596306	577	596	TTACACCACAAGCCAAACGA	24	9727	9746	820
596307	641	660	GGATAACAGATGAGTTAAGG	48	9791	9810	821
596308	664	683	AGGATACATTTCTACAGCTA	79	9814	9833	822
596309	666	685	TCAGGATACATTTCTACAGC	70	9816	9835	823
596310	668	687	TAT CAGGATACATTT CTACA	58	9818	9837	824
489524	672	691	TGTTTATCAGGATACATTTC	52	9822	9841	825
596311	674	693	AATGTTTATCAGGATACATT	54	9824	9843	826
596312	676	695	TTAATGTTTATCAGGATACA	34	9826	9845	827
596313	678	697	GTTTAATGTTTATCAGGATA	71	9828	9847	828
596314	680	699	GTGTTTAATGTTTATCAGGA	73	9830	9849	829
596315	693	712	TTTTAAGATTACAGTGTTTA	13	9843	9862	830
596316	695	714	ACTTTTAAGATTACAGTGTT	24	9845	9864	831
596317	697	716	ACACTTTTAAGATTACAGTG	15	9847	9866	832
596318	699	718	TTACACTTTTAAGATTACAG	0	9849	9868	833
596319	701	720	AATTACACTTTTAAGATTAC	1	9851	9870	834
596320	705	724	ACACAATTACACTTTTAAGA	0	9855	9874	835
596321	707	726	TCACACAATTACACTTTTAA	15	9857	9876	836
596322	711	730	AAAGTCACACAATTACACTT	15	9861	9880	837
596323	715	734	TGAAAAAGTCACACAATTAC	0	9865	9884	838
596324	717	736	TCTGAAAAAGTCACACAATT	5	9867	9886	839
596325	719	738	ACTCTGAAAAAGTCACACAA	21	9869	9888	840
596326	723	742	AGCAACTCTGAAAAAGTCAC	14	9873	9892	841
596327	730	749	ACTTTAAAGCAACTCTGAAA	0	9880	9899	842
489530	732	751	GTACTTTAAAGCAACTCTGA	22	9882	9901	843
596328	734	753	AGGTACTTTAAAGCAACTCT	36	9884	9903	844
596329	740	759	CACTACAGGTACTTTAAAGC	18	9890	9909	845
150469	742	761	CTCACTACAGGTACTTTAAA	25	9892	9911	94

Porcentaje de inhibición del ARNm de SOD-1 mediante gapmeros 5-10-5 MOE dirigidos a las SEQ ID NO:1 y/o 2							
N.º ISIS	SEQ ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Sitio de detención	Secuencia	% de inhibición con RTS3898	SEQ ID NO:2 Sitio de inicio	SEQ ID NO:2 Sitio de detención	SEQ ID NO
596330	744	763	TTCTCACTACAGGTACTTTA	28	9894	9913	846
596331	746	765	GTTTCTCACTACAGGTACTT	30	9896	9915	847
596332	748	767	CAGTTTCTCACTACAGGTAC	25	9898	9917	848
596333	750	769	ATCAGTTTCTCACTACAGGT	22	9900	9919	849
489531	752	771	AAATCAGTTTCTCACTACAG	0	9902	9921	850
596334	756	775	TCATAAATCAGTTTCTCACT	21	9906	9925	851
596335	760	779	GTGATCATAAATCAGTTTCT	37	9910	9929	852
489532	762	781	AAGTGATCATAAATCAGTTT	8	9912	9931	853
596336	764	783	CCAAGTGATCATAAATCAGT	39	9914	9933	854
436935	766	785	TTCCAAGTGATCATAAATCA	18	9916	9935	855
596337	768	787	TCTTCCAAGTGATCATAAAT	12	9918	9937	856
150473	770	789	AATCTTCCAAGTGATCATAA	4	9920	9939	95
596338	795	814	TAACTGAGTTTTATAAAACT	0	9945	9964	857
596339	807	826	AAACAGACATTTTAACTGAG	4	9957	9976	858
596340	809	828	TGAAACAGACATTTTAACTG	0	9959	9978	859
150478	811	830	ATTGAAACAGACATTTTAAC	0	9961	9980	96
596341	836	855	ATTTAAGTCTGGCAAAATAC	16	9986	10005	860
596342	840	859	TGTGATTTAAGTCTGGCAAA	34	9990	10009	861
489539	842	861	TCTGTGATTTAAGTCTGGCA	44	9992	10011	862
596343	844	863	CATCTGTGATTTAAGTCTGG	29	9994	10013	863
596344	846	865	CCCATCTGTGATTTAAGTCT	41	9996	10015	864
596345	848	867	TACCCATCTGTGATTTAAGT	50	9998	10017	865
596346	850	869	AATACCCATCTGTGATTTAA	0	10000	10019	866
489540	852	871	TTAATACCCATCTGTGATTT	11	10002	10021	867
150484	871	890	CAAAGAAATTCTGACAAGTT	7	10021	10040	97
596347	873	892	GACAAAGAAATTCTGACAAG	8	10023	10042	868
596348	877	896	GAATGACAAAGAAATTCTGA	0	10027	10046	869
596349	883	902	AGGCTTGAATGACAAAGAAA	27	10033	10052	870
150486	885	904	ACAGGCTTGAATGACAAAGA	19	10035	10054	98
596350	910	929	TAAGTGCCATACAGGGTTTT	13	10060	10079	871
596351	914	933	ATAATAAGTGCCATACAGGG	18	10064	10083	872
150494	916	935	TCATAATAAGTGCCATACAG	0	10066	10085	99
596352	918	937	CCTCATAATAAGTGCCATAC	23	10068	10087	873
596353	920	939	AGCCTCATAATAAGTGCCAT	6	10070	10089	874
596354	922	941	ATAGCCTCATAATAAGTGCC	19	10072	10091	875
596355	928	947	CTTTTAATAGCCTCATAATA	0	10078	10097	876

Porcentaje de inhibición del ARNm de SOD-1 mediante gapmeros 5-10-5 MOE dirigidos a las SEQ ID NO:1 y/o 2							
N.º ISIS	SEQ ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Sitio de detención	Secuencia	% de inhibición con RTS3898	SEQ ID NO:2 Sitio de inicio	SEQ ID NO:2 Sitio de detención	SEQ ID NO
596356	930	949	TTCTTTTAATAGCCTCATAA	5	10080	10099	877
596357	932	951	GATTCTTTTAATAGCCTCAT	4	10082	10101	878
596358	934	953	TGGATTCTTTTAATAGCCTC	13	10084	10103	879
596359	936	955	TTTGGATTCTTTTAATAGCC	14	10086	10105	880
596360	938	957	AATTTGGATTCTTTTAATAG	14	10088	10107	881
596361	940	959	TGAATTTGGATTCTTTTAAT	0	10090	10109	882
596362	946	965	TTAGTTTGAATTTGGATTCT	0	10096	10115	883
596363	948	967	TTTTAGTTTGAATTTGGATT	0	n/a	n/a	884
596364	950	969	TTTTTTAGTTTGAATTTGGA	0	n/a	n/a	885

Tabla 12

Porcentaje de inhibición del ARNm de SOD-1 mediante gapmeros 5-10-5 MOE dirigidos a las SEQ ID NO:1 y/o 2								
N.º ISIS	SEQ ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Sitio de detención	Secuencia	% de inhibición con RTS3898	% de inhibición con HTS90	SEQ ID NO:2 Sitio de inicio	SEQ ID NO:2 Sitio de detención	SEQ ID NO
333611	167	186	CCGTCGCCCTTCAGCACGCA	66	n.d.	973	992	21
596230	246	265	CAGTCCTTTAATGCTTCCCC	51	40	5000	5019	886
596231	248	267	GTCAGTCCTTTAATGCTTCC	34	34	5002	5021	887
596232	250	269	CAGTCAGTCCTTTAATGCTT	35	29	5004	5023	888
596233	252	271	TTCAGTCAGTCCTTTAATGC	24	21	5006	5025	889
596234	256	275	GGCCTTCAGTCAGTCCTTTA	41	39	5010	5029	890
150450	258	277	CAGGCCTTCAGTCAGTCCTT	56	51	5012	5031	100
596235	260	279	TGCAGGCCTTCAGTCAGTCC	42	46	5014	5033	891
596236	262	281	CATGCAGGCCTTCAGTCAGT	37	33	5016	5035	892
596237	278	297	TCATGAACATGGAATCCATG	24	19	5032	5051	893
596238	280	299	ACTCATGAACATGGAATCCA	27	20	5034	5053	894
596239	295	314	CTGTATTATCTCCAAACTCA	32	28	5049	5068	895
596240	309	328	ACTGGTACAGCCTGCTGTAT	22	28	n/a	n/a	896
596241	311	330	GCACTGGTACAGCCTGCTGT	31	24	n/a	n/a	897
596242	313	332	CTGCACTGGTACAGCCTGCT	38	29	n/a	n/a	898
596243	315	334	ACCTGCACTGGTACAGCCTG	46	48	n/a	n/a	899
596244	341	360	TTTCTGGATAGAGGATTAAA	6	14	7657	7676	900
596245	343	362	GTTTTCTGGATAGAGGATTA	28	39	7659	7678	901
596246	347	366	CCGTGTTTTCTGGATAGAGG	44	37	7663	7682	902
596247	349	368	CACCGTGTTTTCTGGATAGA	24	11	7665	7684	903
596248	351	370	CCCACCGTGTTTTCTGGATA	46	40	7667	7686	904
596249	353	372	GGCCCACCGTGTTTTCTGGA	46	41	7669	7688	905

Porcentaje de inhibición del ARNm de SOD-1 mediante gapmeros 5-10-5 MOE dirigidos a las SEQ ID NO:1 y/o 2								
N.º ISIS	SEQ ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Sitio de detención	Secuencia	% de inhibición con RTS3898	% de inhibición con HTS90	SEQ ID NO:2 Sitio de inicio	SEQ ID NO:2 Sitio de detención	SEQ ID NO
596250	355	374	TTGGCCCACCGTGTTTTCTG	35	26	7671	7690	906
596251	357	376	CTTTGGCCCACCGTGTTTTC	31	15	7673	7692	907
596252	359	378	TCCTTTGGCCCACCGTGTTT	30	23	7675	7694	908
596253	383	402	AAGTCTCCAACATGCCTCTC	20	6	n/a	n/a	909
596254	387	406	GCCCAAGTCTCCAACATGCC	61	53	8442	8461	910
596255	389	408	TTGCCCAAGTCTCCAACATG	41	33	8444	8463	911
596256	391	410	CATTGCCCAAGTCTCCAACA	39	25	8446	8465	912
150455	393	412	CACATTGCCCAAGTCTCCAA	36	19	8448	8467	101
596257	397	416	CAGTCACATTGCCCAAGTCT	40	27	8452	8471	913
596258	401	420	TCAGCAGTCACATTGCCCAA	52	42	8456	8475	914
596259	403	422	TGTCAGCAGTCACATTGCCC	55	49	8458	8477	915
596260	405	424	TTTGTCAGCAGTCACATTGC	26	16	8460	8479	916
596261	407	426	TCTTTGTCAGCAGTCACATT	20	11	8462	8481	917
596262	409	428	CATCTTTGTCAGCAGTCACA	34	13	8464	8483	918
596263	411	430	ACCATCTTTGTCAGCAGTCA	41	30	8466	8485	919
596264	415	434	CCACACCATCTTTGTCAGCA	39	20	8470	8489	920
596265	417	436	GGCCACACCATCTTTGTCAG	23	5	8472	8491	921
150456	419	438	TCGGCCACACCATCTTTGTC	32	28	8474	8493	102
150457	421	440	CATCGGCCACACCATCTTTG	34	38	8476	8495	103
596266	423	442	CACATCGGCCACACCATCTT	27	13	8478	8497	922
596267	425	444	GACACATCGGCCACACCATC	45	30	8480	8499	923
150459	427	446	TAGACACATCGGCCACACCA	46	36	8482	8501	104
596268	429	448	AATAGACACATCGGCCACAC	30	25	8484	8503	924
596269	431	450	TCAATAGACACATCGGCCAC	35	0	8486	8505	925
596270	433	452	CTTCAATAGACACATCGGCC	39	16	8488	8507	926
596271	435	454	ATCTTCAATAGACACATCGG	16	0	8490	8509	927
596272	437	456	GAATCTTCAATAGACACATC	22	11	8492	8511	928
596273	439	458	CAGAATCTTCAATAGACACA	17	0	8494	8513	929
596274	441	460	CACAGAATCTTCAATAGACA	10	14	8496	8515	930
596275	443	462	ATCACAGAATCTTCAATAGA	11	10	8498	8517	931
596276	445	464	AGATCACAGAATCTTCAATA	14	29	8500	8519	932
596277	447	466	TGAGATCACAGAATCTTCAA	n.d.	30	8502	8521	933
596278	449	468	AGTGAGATCACAGAATCTTC	n.d.	30	8504	8523	934
596279	453	472	TGAGAGTGAGATCACAGAAT	n.d.	18	8508	8527	935
333618	457	476	CTCCTGAGAGTGAGATCACA	n.d.	27	8512	8531	105
596281	459	478	GTCTCCTGAGAGTGAGATCA	n.d.	23	8514	8533	936
596282	461	480	TGGTCTCCTGAGAGTGAGAT	n.d.	24	8516	8535	937

Porcentaje de inhibición del ARNm de SOD-1 mediante gapmeros 5-10-5 MOE dirigidos a las SEQ ID NO:1 y/o 2								
N.º ISIS	SEQ ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Sitio de detención	Secuencia	% de inhibición con RTS3898	% de inhibición con HTS90	SEQ ID NO:2 Sitio de inicio	SEQ ID NO:2 Sitio de detención	SEQ ID NO
596283	463	482	AATGGTCTCCTGAGAGTGAG	n.d.	22	8518	8537	938
596284	465	484	GCAATGGTCTCCTGAGAGTG	n.d.	57	8520	8539	939
596285	467	486	ATGCAATGGTCTCCTGAGAG	n.d.	0	8522	8541	940
596286	469	488	TGATGCAATGGTCTCCTGAG	n.d.	1	8524	8543	941
596287	471	490	AATGATGCAATGGTCTCCTG	n.d.	0	8526	8545	942
596288	473	492	CCAATGATGCAATGGTCTCC	n.d.	8	8528	8547	943
596289	475	494	GGCCAATGATGCAATGGTCT	n.d.	9	8530	8549	944
596290	477	496	GCGGCCAATGATGCAATGGT	n.d.	13	8532	8551	945
596291	479	498	GTGCGGCCAATGATGCAATG	n.d.	12	8534	8553	946
596292	481	500	GTGTGCGGCCAATGATGCAA	n.d.	15	8536	8555	947
596293	483	502	CAGTGTGCGGCCAATGATGC	n.d.	0	8538	8557	948
596294	485	504	ACCAGTGTGCGGCCAATGAT	n.d.	0	8540	8559	949
596295	487	506	CCACCAGTGTGCGGCCAATG	n.d.	22	8542	8561	950
596296	489	508	GACCACCAGTGTGCGGCCAA	n.d.	16	n/a	n/a	951
596297	491	510	TGGACCACCAGTGTGCGGCC	n.d.	28	n/a	n/a	952
150461	493	512	CATGGACCACCAGTGTGCGG	n.d.	25	n/a	n/a	106
596298	495	514	TTCATGGACCACCAGTGTGC	n.d.	21	n/a	n/a	953
596299	497	516	TTTTCATGGACCACCAGTGT	n.d.	17	n/a	n/a	954
596300	499	518	CTTTTTCATGGACCACCAGT	n.d.	9	n/a	n/a	955

Ejemplo 3: Inhibición de SOD-1 humano en células HepG2 por gapmeros desoxi, MOE y cEt

Los oligonucleótidos modificados se diseñaron para dirigirse a un ácido nucleico de superóxido dismutasa 1 soluble (SOD-1) y se sometieron a prueba para determinar sus efectos en el ARNm de SOD-1 in vitro. ISIS 333611, que se describió previamente en el documento WO 2005/040180, se incluyó como punto de referencia. ISIS 590067, ISIS 590074, ISIS 590082, ISIS 590130, ISIS 590138 e ISIS 590146, que son gapmeros 5-10-5 MOE como se describió anteriormente en el ejemplo 1, también se incluyeron en este ensayo. ISIS 590512, que tiene una secuencia similar a ISIS 333611 pero con modificaciones de azúcar desoxi, MOE y cEt, también se incluyó en este estudio.

Los oligonucleótidos modificados se sometieron a prueba en una serie de experimentos que tenían condiciones de cultivo similares. Los resultados de cada experimento se presentan en tablas separadas que se muestran más adelante. Las células HepG2 cultivadas a una densidad de 20.000 células por pocillo se transfectaron utilizando electroporación con oligonucleótido modificado 3.000 nM. Después de un período de tratamiento de aproximadamente 24 horas, el ARN se aisló de las células y los niveles de ARNm de SOD-1 se midieron mediante PCR cuantitativa en tiempo real.

'Se utilizó un conjunto de sonda de cebador RTS3898 humano para medir los niveles de ARNm. Los niveles de ARNm de SOD-1 se ajustaron según el contenido de ARN total, tal como se midió por RIBOGREEN®. Los resultados se presentan como porcentaje de inhibición de SOD-1, en relación con las células de control no tratadas. 'nd' indica que no se midieron los niveles de inhibición.

Los oligonucleótidos modificados de nuevo diseño en las tablas a continuación se diseñaron como los gapmeros desoxi, MOE y cEt. Los gapmeros tienen una longitud de 17 nucleósidos, donde cada nucleósido tiene una modificación de azúcar MOE, una modificación de azúcar cEt o un resto desoxi. La química del azúcar de cada oligonucleótido se denota como en la columna Química, donde 'k' indica un azúcar modificado con cEt; 'd' indica una

2'-desoxirribosa; y 'e' indica un azúcar modificado con 2'-MOE. Los enlaces internucleosídicos en cada gapmero son enlaces fosforotioato. Todos los residuos de citosina en cada gapmero son 5-metilcitosinas. El "sitio de inicio" indica el nucleósido más cercano a la posición 5', al cual se dirige el gapmero en la secuencia génica humana. El "sitio de detención" indica el nucleósido más cercano a la posición 3' al cual se dirige el gapmero en la secuencia génica humana. Cada gapmero enumerado en las tablas a continuación está dirigido al ARNm de SOD-1 humano, designado en esta invención como la SEQ ID NO:1 (n.º de acceso GENBANK NM_000454.4) o la secuencia genómica de SOD-1 humano, designada en esta invención como la SEQ ID NO:2 (n.º de acceso GENBANK NT_011512.10 truncado de los nucleótidos 18693000 a 18704000). 'n/a' indica que el oligonucleótido modificado no se dirige a esa secuencia génica particular con un 100 % de complementariedad.

Tabla 13

Porcentaje de inhibición del ARNm de SOD-1 mediante gapmeros desoxi, MOE y cEt dirigidos a las SEQ ID NO:1 y/o 2								
N.º ISIS	SEQ ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Sitio de detención	Secuencia	Química	% de inhibición	SEQ ID NO:2 Sitio de inicio	SEQ ID NO:2 Sitio de detención	SEQ ID NO
590434	1	17	CCACTCTGGCCCCAAAC	eeekkddddddkkeee	17	807	823	956
590435	2	18	CCCACTCTGGCCCCAAA	eeekkddddddkkeee	15	808	824	957
590436	3	19	GCCCACTCTGGCCCCAA	eeekkddddddkkeee	22	809	825	958
590437	4	20	CGCCCACTCTGGCCCCA	eeekkddddddkkeee	14	810	826	959
590438	35	51	CGACTACTTTATAGGCC	eeekkddddddkkeee	12	841	857	960
590439	36	52	GCGACTACTTTATAGGC	eeekkddddddkkeee	12	842	858	961
590440	37	53	CGCGACTACTTTATAGG	eeekkddddddkkeee	11	843	859	962
590441	38	54	CCGCGACTACTTTATAG	eeekkddddddkkeee	5	844	860	963
590442	76	92	CGCTGCAGGAGACTACG	eeekkddddddkkeee	0	882	898	964
590443	77	93	ACGCTGCAGGAGACTAC	eeekkddddddkkeee	25	883	899	965
590444	167	183	TCGCCCTTCAGCACGCA	eeekkddddddkkeee	31	973	989	966
590445	168	184	GTCGCCCTTCAGCACGC	eeekkddddddkkeee	28	974	990	967
590512	169	185	CGTCGCCCTTCAGCACG	eeekkddddddkkeee	8	975	991	968

Porcentaje de inhibición del ARNm de SOD-1 mediante gapmeros desoxi, MOE y cEt dirigidos a las SEQ ID NO:1 y/o 2								
N.º ISIS	SEQ ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Sitio de detención	Secuencia	Química	% de inhibición	SEQ ID NO:2 Sitio de inicio	SEQ ID NO:2 Sitio de detención	SEQ ID NO
590446	170	186	CCGTCGCCCTTCAGCAC	eeekkddddddkkeee	27	976	992	969
590447	171	187	GCCGTCGCCCTTCAGCA	eeekkddddddkkeee	33	977	993	970
590448	202	218	TCTGCTCGAAATTGATG	eeekkddddddkkeee	34	1008	1024	971
590449	203	219	TTCTGCTCGAAATTGAT	eeekkddddddkkeee	18	1009	1025	972
590450	204	220	CTTCTGCTCGAAATTGA	eeekkddddddkkeee	13	1010	1026	973
590451	205	221	CCTTCTGCTCGAAATTG	eeekkddddddkkeee	16	1011	1027	974
590452	206	222	TCCTTCTGCTCGAAATT	eeekkddddddkkeee	14	n/a	n/a	975
590453	207	223	TTCCTTCTGCTCGAAAT	eeekkddddddkkeee	13	n/a	n/a	976
590454	208	224	TTTCCTTCTGCTCGAAA	eeekkddddddkkeee	6	n/a	n/a	977
590455	209	225	CTTTCCTTCTGCTCGAA	eeekkddddddkkeee	0	n/a	n/a	978
590456	210	226	ACTTTCCTTCTGCTCGA	eeekkddddddkkeee	0	n/a	n/a	979
590457	211	227	TACTTTCCTTCTGCTCG	eeekkddddddkkeee	n.d.	n/a	n/a	980
590458	212	228	TTACTTTCCTTCTGCTC	eeekkddddddkkeee	n.d.	n/a	n/a	981
590459	213	229	ATTACTTTCCTTCTGCT	eeekkddddddkkeee	n.d.	n/a	n/a	982

Porcentaje de inhibición del ARNm de SOD-1 mediante gapmeros desoxi, MOE y cEt dirigidos a las SEQ ID NO:1 y/o 2								
N.º ISIS	SEQ ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Sitio de detención	Secuencia	Química	% de inhibición	SEQ ID NO:2 Sitio de inicio	SEQ ID NO:2 Sitio de detención	SEQ ID NO
590461	214	230	CATTACTTTCCTTCTGC	eeekkddddddkkeee	n.d.	n/a	n/a	983
590462	215	231	CCATTACTTTCCTTCTG	eeekkddddddkkeee	n.d.	n/a	n/a	984
590463	216	232	TCCATTACTTTCCTTCT	eeekkddddddkkeee	n.d.	n/a	n/a	985
590464	217	233	GTCCATTACTTTCCTTC	eeekkddddddkkeee	n.d.	n/a	n/a	986
590465	218	234	GGTCCATTACTTTCCTT	eeekkddddddkkeee	n.d.	4972	4988	987
590466	219	235	TGGTCCATTACTTTCCT	eeekkddddddkkeee	5	4973	4989	988
590467	220	236	CTGGTCCATTACTTTCC	eeekkddddddkkeee	11	4974	4990	989
590468	221	237	ACTGGTCCATTACTTTC	eeekkddddddkkeee	14	4975	4991	990
590469	222	238	CACTGGTCCATTACTTT	eeekkddddddkkeee	12	4976	4992	991
590470	223	239	TCACTGGTCCATTACTT	eeekkddddddkkeee	15	4977	4993	992
590471	224	240	TTCACTGGTCCATTACT	eeekkddddddkkeee	14	4978	4994	993
590472	225	241	CTTCACTGGTCCATTAC	eeekkddddddkkeee	11	4979	4995	994
590473	226	242	CCTTCACTGGTCCATTA	eeekkddddddkkeee	8	4980	4996	995
590474	227	243	ACCTTCACTGGTCCATT	eeekkddddddkkeee	44	4981	4997	996
590475	228	244	CACCTTCACTGGTCCAT	eeekkddddddkkeee	53	4982	4998	997

Porcentaje de inhibición del ARNm de SOD-1 mediante gapmeros desoxi, MOE y cEt dirigidos a las SEQ ID NO:1 y/o 2								
N.º ISIS	SEQ ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Sitio de detención	Secuencia	Química	% de inhibición	SEQ ID NO:2 Sitio de inicio	SEQ ID NO:2 Sitio de detención	SEQ ID NO
590476	229	245	ACACCTTCACTGGTCCA	eeekkddddddkkeee	20	4983	4999	998
590477	230	246	CACACCTTCACTGGTCC	eeekkddddddkkeee	12	4984	5000	999
590478	231	247	CCACACCTTCACTGGTC	eeekkddddddkkeee	36	4985	5001	1000
590479	232	248	CCCACACCTTCACTGGT	eeekkddddddkkeee	18	4986	5002	1001
590480	233	249	CCCCACACCTTCACTGG	eeekkddddddkkeee	14	4987	5003	1002
590481	235	251	TTCCCCACACCTTCACT	eeekkddddddkkeee	8	4989	5005	1003
590482	236	252	CTTCCCCACACCTTCAC	eeekkddddddkkeee	29	4990	5006	1004
590483	237	253	GCTTCCCCACACCTTCA	eeekkddddddkkeee	36	4991	5007	1005
590484	238	254	TGCTTCCCCACACCTTC	eeekkddddddkkeee	43	4992	5008	1006
590485	239	255	ATGCTTCCCCACACCTT	eeekkddddddkkeee	41	4993	5009	1007
590486	240	256	AATGCTTCCCCACACCT	eeekkddddddkkeee	35	4994	5010	1008
590487	241	257	TAATGCTTCCCCACACC	eeekkddddddkkeee	52	4995	5011	1009
590488	264	280	ATGCAGGCCTTCAGTCA	eeekkddddddkkeee	37	5018	5034	1010
590489	265	281	CATGCAGGCCTTCAGTC	eeekkddddddkkeee	41	5019	5035	1011

Porcentaje de inhibición del ARNm de SOD-1 mediante gapmeros desoxi, MOE y cEt dirigidos a las SEQ ID NO:1 y/o 2								
N.º ISIS	SEQ ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Sitio de detención	Secuencia	Química	% de inhibición	SEQ ID NO:2 Sitio de inicio	SEQ ID NO:2 Sitio de detención	SEQ ID NO
590490	266	282	CCATGCAGGCCTTCAGT	eeekkddddddkkeee	21	5020	5036	1012
590491	267	283	TCCATGCAGGCCTTCAG	eeekkddddddkkeee	18	5021	5037	1013
590492	268	284	ATCCATGCAGGCCTTCA	eeekkddddddkkeee	27	5022	5038	1014
590493	269	285	AATCCATGCAGGCCTTC	eeekkddddddkkeee	13	5023	5039	1015
590494	270	286	GAATCCATGCAGGCCTT	eeekkddddddkkeee	9	5024	5040	1016
590495	271	287	GGAATCCATGCAGGCCT	eeekkddddddkkeee	7	5025	5041	1017
590496	272	288	TGGAATCCATGCAGGCC	eeekkddddddkkeee	12	5026	5042	1018
590497	273	289	ATGGAATCCATGCAGGC	eeekkddddddkkeee	9	5027	5043	1019
590498	274	290	CATGGAATCCATGCAGG	eeekkddddddkkeee	14	5028	5044	1020
590499	275	291	ACATGGAATCCATGCAG	eeekkddddddkkeee	0	5029	5045	1021
590500	276	292	AACATGGAATCCATGCA	eeekkddddddkkeee	10	5030	5046	1022
590501	277	293	GAACATGGAATCCATGC	eeekkddddddkkeee	9	5031	5047	1023
590502	278	294	TGAACATGGAATCCATG	eeekkddddddkkeee	2	5032	5048	1024
590503	279	295	ATGAACATGGAATCCAT	eeekkddddddkkeee	8	5033	5049	1025

Porcentaje de inhibición del ARNm de SOD-1 mediante gapmeros desoxi, MOE y cEt dirigidos a las SEQ ID NO:1 y/o 2								
N.º ISIS	SEQ ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Sitio de detención	Secuencia	Química	% de inhibición	SEQ ID NO:2 Sitio de inicio	SEQ ID NO:2 Sitio de detención	SEQ ID NO
590504	316	332	CTGCACTGGTACAGCCT	eeekkddddddkkeee	3	7632	7648	1026
590505	317	333	CCTGCACTGGTACAGCC	eeekkddddddkkeee	17	7633	7649	1027
590506	318	334	ACCTGCACTGGTACAGC	eeekkddddddkkeee	12	7634	7650	1028
590507	319	335	GACCTGCACTGGTACAG	eeekkddddddkkeee	7	7635	7651	1029
590508	320	336	GGACCTGCACTGGTACA	eeekkddddddkkeee	7	7636	7652	1030
590509	321	337	AGGACCTGCACTGGTAC	eeekkddddddkkeee	4	7637	7653	1031
590510	322	338	GAGGACCTGCACTGGTA	eeekkddddddkkeee	17	7638	7654	1032
590511	323	339	TGAGGACCTGCACTGGT	eeekkddddddkkeee	8	7639	7655	1033

Tabla 14

Porcentaje de inhibición del ARNm de SOD-1 mediante gapmeros desoxi, MOE y cEt dirigidos a las SEQ ID NO:1 y/o 2								
N.º ISIS	SEQ ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Sitio de detención	Secuencia	Química	% de inhibición	SEQ ID NO:2 Sitio de inicio	SEQ ID NO:2 Sitio de detención	SEQ ID NO
590512	169	185	CGTCGCCCTTCA GCACG	eeekkddddddkkeee	45	975	991	968
590513	324	340	GTGAGGACCTG CACTGG	eeekkddddddkkeee	21	7640	7656	1034
590514	325	341	AGTGAGGACCT GCACTG	eeekkddddddkkeee	21	7641	7657	1035
590515	326	342	AAGTGAGGACC TGCACT	eeekkddddddkkeee	16	7642	7658	1036
590516	327	343	AAAGTGAGGAC CTGCAC	eeekkddddddkkeee	20	7643	7659	1037
590517	328	344	TAAAGTGAGGA CCTGCA	eeekkddddddkkeee	19	7644	7660	1038
590518	329	345	TTAAAGTGAGG ACCTGC	eeekkddddddkkeee	14	7645	7661	1039
590519	330	346	ATTAAAGTGAG GACCTG	eeekkddddddkkeee	51	7646	7662	1040
590520	331	347	GATTAAAGTGA GGACCT	eeekkddddddkkeee	8	7647	7663	1041
590521	332	348	GGATTAAAGTG AGGACC	eeekkddddddkkeee	30	7648	7664	1042
590522	333	349	AGGATTAAAGT GAGGAC	eeekkddddddkkeee	23	7649	7665	1043
590523	334	350	GAGGATTAAAG TGAGGA	eeekkddddddkkeee	40	7650	7666	1044
590524	335	351	AGAGGATTAAA GTGAGG	eeekkddddddkkeee	16	7651	7667	1045
590525	336	352	TAGAGGATTAA AGTGAG	eeekkddddddkkeee	21	7652	7668	1046

Porcentaje de inhibición del ARNm de SOD-1 mediante gapmeros desoxi, MOE y cEt dirigidos a las SEQ ID NO:1 y/o 2								
N.º ISIS	SEQ ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Sitio de detención	Secuencia	Química	% de inhibición	SEQ ID NO:2 Sitio de inicio	SEQ ID NO:2 Sitio de detención	SEQ ID NO
590526	337	353	ATAGAGGATTA AAGTGA	eeekkddddddkkeee	9	7653	7669	1047
590527	338	354	GATAGAGGATT AAAGTG	eeekkddddddkkeee	8	7654	7670	1048
590528	339	355	GGATAGAGGAT TAAAGT	eeekkddddddkkeee	14	7655	7671	1049
590530	340	356	TGGATAGAGGA TTAAAG	eeekkddddddkkeee	23	7656	7672	1050
590531	341	357	CTGGATAGAGG ATTAAA	eeekkddddddkkeee	26	7657	7673	1051
590532	342	358	TCTGGATAGAG GATTAA	eeekkddddddkkeee	25	7658	7674	1052
590533	360	376	CTTTGGCCCACC GTGTT	eeekkddddddkkeee	41	7676	7692	1053
590534	361	377	CCTTTGGCCCAC CGTGT	eeekkddddddkkeee	46	7677	7693	1054
590535	362	378	TCCTTTGGCCCA CCGTG	eeekkddddddkkeee	39	7678	7694	1055
590536	363	379	ATCCTTTGGCCC ACCGT	eeekkddddddkkeee	n.d.	7679	7695	1056
590537	364	380	CATCCTTTGGCC CACCG	eeekkddddddkkeee	n.d.	7680	7696	1057
590538	365	381	TCATCCTTTGGC CCACC	eeekkddddddkkeee	n.d.	7681	7697	1058
590539	366	382	TTCATCCTTTGG CCCAC	eeekkddddddkkeee	n.d.	7682	7698	1059
590540	367	383	CTTCATCCTTTG GCCCA	eeekkddddddkkeee	n.d.	7683	7699	1060

Porcentaje de inhibición del ARNm de SOD-1 mediante gapmeros desoxi, MOE y cEt dirigidos a las SEQ ID NO:1 y/o 2								
N.º ISIS	SEQ ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Sitio de detención	Secuencia	Química	% de inhibición	SEQ ID NO:2 Sitio de inicio	SEQ ID NO:2 Sitio de detención	SEQ ID NO
590541	368	384	TCTTCATCCTTTGGCCC	eeekkddddddkkeee	n.d.	7684	7700	1061
590542	369	385	CTCTTCATCCTTTGGCC	eeekkddddddkkeee	n.d.	7685	7701	1062
590543	370	386	TCTCTTCATCCTTTGGC	eeekkddddddkkeee	n.d.	7686	7702	1063
590544	371	387	CTCTCTTCATCCTTTGG	eeekkddddddkkeee	2	7687	7703	1064
590545	374	390	TGCCTCTCTTCATCCTT	eeekkddddddkkeee	6	n/a	n/a	1065
590546	375	391	ATGCCTCTCTTCATCCT	eeekkddddddkkeee	0	n/a	n/a	1066
590547	376	392	CATGCCTCTCTTCATCC	eeekkddddddkkeee	14	n/a	n/a	1067
590548	377	393	ACATGCCTCTCTTCATC	eeekkddddddkkeee	0	n/a	n/a	1068
590549	378	394	AACATGCCTCTCTTCAT	eeekkddddddkkeee	13	n/a	n/a	1069
590550	379	395	CAACATGCCTCTCTTCA	eeekkddddddkkeee	3	n/a	n/a	1070
590551	380	396	CCAACATGCCTCTCTTC	eeekkddddddkkeee	0	n/a	n/a	1071
590552	381	397	TCCAACATGCCTCTCTT	eeekkddddddkkeee	0	n/a	n/a	1072
590553	382	398	CTCCAACATGCCTCTCT	eeekkddddddkkeee	5	n/a	n/a	1073
590554	383	399	TCTCCAACATGCCTCTC	eeekkddddddkkeee	10	n/a	n/a	1074

Porcentaje de inhibición del ARNm de SOD-1 mediante gapmeros desoxi, MOE y cEt dirigidos a las SEQ ID NO:1 y/o 2								
N.° ISIS	SEQ ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Sitio de detención	Secuencia	Química	% de inhibición	SEQ ID NO:2 Sitio de inicio	SEQ ID NO:2 Sitio de detención	SEQ ID NO
590555	384	400	GTCTCCAACATG CCTCT	eeekkddddddkkeee	8	n/a	n/a	1075
590556	402	418	AGCAGTCACATT GCCCA	eeekkddddddkkeee	18	8457	8473	1076
590557	403	419	CAGCAGTCACA TTGCCC	eeekkddddddkkeee	7	8458	8474	1077
590558	429	445	AGACACATCGG CCACAC	eeekkddddddkkeee	21	8484	8500	1078
590559	436	452	CTTCAATAGACA CATCG	eeekkddddddkkeee	9	8491	8507	1079
590560	449	465	GAGATCACAGA ATCTTC	eeekkddddddkkeee	13	8504	8520	1080
590561	501	517	TTTTTCATGGAC CACCA	eeekkddddddkkeee	76	n/a	n/a	1081
590562	502	518	CTTTTTCATGGA CCACC	eeekkddddddkkeee	87	n/a	n/a	1082
590563	503	519	GCTTTTTCATGG ACCAC	eeekkddddddkkeee	71	n/a	n/a	1083
590564	504	520	TGCTTTTTCATG GACCA	eeekkddddddkkeee	51	n/a	n/a	1084
590565	505	521	CTGCTTTTTCAT GGACC	eeekkddddddkkeee	65	9655	9671	1085
590566	506	522	TCTGCTTTTTCA TGGAC	eeekkddddddkkeee	55	9656	9672	1086
590567	507	523	ATCTGCTTTTTC ATGGA	eeekkddddddkkeee	42	9657	9673	1087
590568	508	524	CATCTGCTTTTT CATGG	eeekkddddddkkeee	70	9658	9674	1088

Porcentaje de inhibición del ARNm de SOD-1 mediante gapmeros desoxi, MOE y cEt dirigidos a las SEQ ID NO:1 y/o 2								
N.º ISIS	SEQ ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Sitio de detención	Secuencia	Química	% de inhibición	SEQ ID NO:2 Sitio de inicio	SEQ ID NO:2 Sitio de detención	SEQ ID NO
590569	509	525	TCATCTGCTTTT TCATG	eeekkddddddkkeee	71	9659	9675	1089
590570	510	526	GTCATCTGCTTT TTCAT	eeekkddddddkkeee	74	9660	9676	1090
590571	511	527	AGTCATCTGCTT TTTCA	eeekkddddddkkeee	76	9661	9677	1091
590572	512	528	AAGTCATCTGCT TTTTC	eeekkddddddkkeee	83	9662	9678	1092
590573	513	529	CAAGTCATCTGC TTTTT	eeekkddddddkkeee	42	9663	9679	1093
590574	514	530	CCAAGTCATCTG CTTTT	eeekkddddddkkeee	50	9664	9680	1094
590575	515	531	CCCAAGTCATCT GCTTT	eeekkddddddkkeee	72	9665	9681	1095
590576	516	532	GCCCAAGTCATC TGCTT	eeekkddddddkkeee	93	9666	9682	1096
590577	517	533	TGCCCAAGTCAT CTGCT	eeekkddddddkkeee	90	9667	9683	1097
590578	518	534	TTGCCCAAGTCA TCTGC	eeekkddddddkkeee	92	9668	9684	1098
590579	524	540	CCACCTTTGCCC AAGTC	eeekkddddddkkeee	91	9674	9690	1099
590580	525	541	TCCACCTTTGCC CAAGT	eeekkddddddkkeee	88	9675	9691	1100
590581	526	542	TTCCACCTTTGC CCAAG	eeekkddddddkkeee	87	9676	9692	1101
590582	527	543	TTTCCACCTTTG CCCAA	eeekkddddddkkeee	78	9677	9693	1102

Porcentaje de inhibición del ARNm de SOD-1 mediante gapmeros desoxi, MOE y cEt dirigidos a las SEQ ID NO:1 y/o 2								
N.° ISIS	SEQ ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Sitio de detención	Secuencia	Química	% de inhibición	SEQ ID NO:2 Sitio de inicio	SEQ ID NO:2 Sitio de detención	SEQ ID NO
590583	528	544	ATTTCCACCTTTGCCCA	eeekkddddddkkeee	63	9678	9694	1103
590584	529	545	CATTTCCACCTTTGCCC	eeekkddddddkkeee	73	9679	9695	1104
590585	530	546	TCATTTCCACCTTTGCC	eeekkddddddkkeee	57	9680	9696	1105
590586	531	547	TTCATTTCCACCTTTGC	eeekkddddddkkeee	33	9681	9697	1106
590587	533	549	TCTTCATTTCCACCTTT	eeekkddddddkkeee	31	9683	9699	1107
590588	536	552	CTTTCTTCATTTCCACC	eeekkddddddkkeee	11	9686	9702	1108
590589	537	553	ACTTTCTTCATTTCCAC	eeekkddddddkkeee	15	9687	9703	1109
590590	538	554	TACTTTCTTCATTTCCA	eeekkddddddkkeee	18	9688	9704	1110

ES 2 818 236 T3

Tabla 15

Porcentaje de inhibición del ARNm de SOD-1 mediante gapmeros desoxi, MOE y cEt dirigidos a las SEQ ID NO:1 y/o 2								
N.º ISIS	SEQ ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Sitio de detención	Secuencia	Química	% de inhibición	SEQ ID NO:2 Sitio de inicio	SEQ ID NO:2 Sitio de detención	SEQ ID NO
590512	169	185	CGTCGCCCTTCAGCACG	eeekkddddddkkeee	21	975	991	968
590591	582	598	AATTACACCACAAGCCA	eeekkddddddkkeee	21	9732	9748	1111
590592	583	599	CAATTACACCACAAGCC	eeekkddddddkkeee	33	9733	9749	1112
590593	584	600	CCAATTACACCACAAGC	eeekkddddddkkeee	29	9734	9750	1113
590594	585	601	CCCAATTACACCACAAG	eeekkddddddkkeee	29	9735	9751	1114
590595	588	604	GATCCCAATTACACCAC	eeekkddddddkkeee	3	9738	9754	1115
590596	589	605	CGATCCCAATTACACCA	eeekkddddddkkeee	12	9739	9755	1116
590597	590	606	GCGATCCCAATTACACC	eeekkddddddkkeee	19	9740	9756	1117
590598	591	607	GGCGATCCCAATTACAC	eeekkddddddkkeee	9	9741	9757	1118
590599	592	608	GGGCGATCCCAATTACA	eeekkddddddkkeee	18	9742	9758	1119
590600	593	609	TGGGCGATCCCAATTAC	eeekkddddddkkeee	20	9743	9759	1120
590601	594	610	TTGGGCGATCCCAATTA	eeekkddddddkkeee	26	9744	9760	1121
590602	595	611	ATTGGGCGATCCCAATT	eeekkddddddkkeee	19	9745	9761	1122
590603	596	612	TATTGGGCGATCCCAAT	eeekkddddddkkeee	3	9746	9762	1123

Porcentaje de inhibición del ARNm de SOD-1 mediante gapmeros desoxi, MOE y cEt dirigidos a las SEQ ID NO:1 y/o 2								
N.º ISIS	SEQ ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Sitio de detención	Secuencia	Química	% de inhibición	SEQ ID NO:2 Sitio de inicio	SEQ ID NO:2 Sitio de detención	SEQ ID NO
590604	597	613	TTATTGGGCGATCCCAA	eeekkddddddkkeee	15	9747	9763	1124
590605	598	614	TTTATTGGGCGATCCCA	eeekkddddddkkeee	20	9748	9764	1125
590606	599	615	GTTTATTGGGCGATCCC	eeekkddddddkkeee	18	9749	9765	1126
590607	600	616	TGTTTATTGGGCGATCC	eeekkddddddkkeee	21	9750	9766	1127
590608	601	617	ATGTTTATTGGGCGATC	eeekkddddddkkeee	28	9751	9767	1128
590609	602	618	AATGTTTATTGGGCGAT	eeekkddddddkkeee	30	9752	9768	1129
590610	603	619	GAATGTTTATTGGGCGA	eeekkddddddkkeee	14	9753	9769	1130
590611	604	620	GGAATGTTTATTGGGCG	eeekkddddddkkeee	15	9754	9770	1131
590612	607	623	AAGGGAATGTTTATTGG	eeekkddddddkkeee	2	9757	9773	1132
590613	608	624	CAAGGGAATGTTTATTG	eeekkddddddkkeee	n.d.	9758	9774	1133
590614	609	625	CCAAGGGAATGTTTATT	eeekkddddddkkeee	n.d.	9759	9775	1134
590615	610	626	TCCAAGGGAATGTTTAT	eeekkddddddkkeee	n.d.	9760	9776	1135
590616	611	627	ATCCAAGGGAATGTTTA	eeekkddddddkkeee	n.d.	9761	9777	1136
590617	612	628	CATCCAAGGGAATGTTT	eeekkddddddkkeee	n.d.	9762	9778	1137

Porcentaje de inhibición del ARNm de SOD-1 mediante gapmeros desoxi, MOE y cEt dirigidos a las SEQ ID NO:1 y/o 2								
N.º ISIS	SEQ ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Sitio de detención	Secuencia	Química	% de inhibición	SEQ ID NO:2 Sitio de inicio	SEQ ID NO:2 Sitio de detención	SEQ ID NO
590618	613	629	ACATCCAAGGGAATGTT	eeekkddddddkkeee	n.d.	9763	9779	1138
590619	614	630	TACATCCAAGGGAATGT	eeekkddddddkkeee	n.d.	9764	9780	1139
590620	615	631	CTACATCCAAGGGAATG	eeekkddddddkkeee	n.d.	9765	9781	1140
590621	616	632	ACTACATCCAAGGGAAT	eeekkddddddkkeee	7	9766	9782	1141
590622	617	633	GACTACATCCAAGGGAA	eeekkddddddkkeee	19	9767	9783	1142
590623	618	634	AGACTACATCCAAGGGA	eeekkddddddkkeee	39	9768	9784	1143
590624	619	635	CAGACTACATCCAAGGG	eeekkddddddkkeee	53	9769	9785	1144
590625	620	636	TCAGACTACATCCAAGG	eeekkddddddkkeee	57	9770	9786	1145
590626	621	637	CTCAGACTACATCCAAG	eeekkddddddkkeee	76	9771	9787	1146
590627	622	638	CCTCAGACTACATCCAA	eeekkddddddkkeee	58	9772	9788	1147
590628	623	639	GCCTCAGACTACATCCA	eeekkddddddkkeee	43	9773	9789	1148
590629	624	640	GGCCTCAGACTACATCC	eeekkddddddkkeee	24	9774	9790	1149
590630	625	641	GGGCCTCAGACTACATC	eeekkddddddkkeee	24	9775	9791	1150
590631	643	659	GATAACAGATGAGTTAA	eeekkddddddkkeee	11	9793	9809	1151

Porcentaje de inhibición del ARNm de SOD-1 mediante gapmeros desoxi, MOE y cEt dirigidos a las SEQ ID NO:1 y/o 2								
N.º ISIS	SEQ ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Sitio de detención	Secuencia	Química	% de inhibición	SEQ ID NO:2 Sitio de inicio	SEQ ID NO:2 Sitio de detención	SEQ ID NO
590632	644	660	GGATAACAGATG AGTTA	eeekkddddddkkeee	32	9794	9810	1152
590633	645	661	AGGATAACAGAT GAGTT	eeekkddddddkkeee	45	9795	9811	1153
590634	646	662	CAGGATAACAGA TGAGT	eeekkddddddkkeee	65	9796	9812	1154
590635	647	663	GCAGGATAACAG ATGAG	eeekkddddddkkeee	58	9797	9813	1155
590636	648	664	AGCAGGATAACA GATGA	eeekkddddddkkeee	45	9798	9814	1156
590637	649	665	TAGCAGGATAAC AGATG	eeekkddddddkkeee	34	9799	9815	1157
590638	650	666	CTAGCAGGATAA CAGAT	eeekkddddddkkeee	39	9800	9816	1158
590639	651	667	GCTAGCAGGATA ACAGA	eeekkddddddkkeee	10	9801	9817	1159
590640	652	668	AGCTAGCAGGAT AACAG	eeekkddddddkkeee	15	9802	9818	1160
590641	653	669	CAGCTAGCAGGA TAACA	eeekkddddddkkeee	21	9803	9819	1161
590642	654	670	ACAGCTAGCAGG ATAAC	eeekkddddddkkeee	20	9804	9820	1162
590643	655	671	TACAGCTAGCAG GATAA	eeekkddddddkkeee	40	9805	9821	1163
590644	656	672	CTACAGCTAGCA GGATA	eeekkddddddkkeee	55	9806	9822	1164
590645	657	673	TCTACAGCTAGC AGGAT	eeekkddddddkkeee	51	9807	9823	1165

Porcentaje de inhibición del ARNm de SOD-1 mediante gapmeros desoxi, MOE y cEt dirigidos a las SEQ ID NO:1 y/o 2								
N.º ISIS	SEQ ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Sitio de detención	Secuencia	Química	% de inhibición	SEQ ID NO:2 Sitio de inicio	SEQ ID NO:2 Sitio de detención	SEQ ID NO
590646	658	674	TTCTACAGCTAGCAGGA	eeekkddddddkkeee	31	9808	9824	1166
590647	659	675	TTTCTACAGCTAGCAGG	eeekkddddddkkeee	38	9809	9825	1167
590648	660	676	ATTTCTACAGCTAGCAG	eeekkddddddkkeee	45	9810	9826	1168
590649	661	677	CATTTCTACAGCTAGCA	eeekkddddddkkeee	34	9811	9827	1169
590650	664	680	ATACATTTCTACAGCTA	eeekkddddddkkeee	57	9814	9830	1170
590651	665	681	GATACATTTCTACAGCT	eeekkddddddkkeee	40	9815	9831	1171
590652	683	699	GTGTTTAATGTTTATCA	eeekkddddddkkeee	37	9833	9849	1172
590653	684	700	AGTGTTTAATGTTTATC	eeekkddddddkkeee	67	9834	9850	1173
590654	685	701	CAGTGTTTAATGTTTAT	eeekkddddddkkeee	54	9835	9851	1174
590655	686	702	ACAGTGTTTAATGTTTA	eeekkddddddkkeee	56	9836	9852	1175
590656	687	703	TACAGTGTTTAATGTTT	eeekkddddddkkeee	30	9837	9853	1176
590657	688	704	TTACAGTGTTTAATGTT	eeekkddddddkkeee	18	9838	9854	1177
590658	689	705	ATTACAGTGTTTAATGT	eeekkddddddkkeee	24	9839	9855	1178
590659	690	706	GATTACAGTGTTTAATG	eeekkddddddkkeee	10	9840	9856	1179

Porcentaje de inhibición del ARNm de SOD-1 mediante gapmeros desoxi, MOE y cEt dirigidos a las SEQ ID NO:1 y/o 2								
N.° ISIS	SEQ ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Sitio de detención	Secuencia	Química	% de inhibición	SEQ ID NO:2 Sitio de inicio	SEQ ID NO:2 Sitio de detención	SEQ ID NO
590660	691	707	AGATTACAGTGTTTAAT	eeekkddddddkkeee	45	9841	9857	1180
590661	692	708	AAGATTACAGTGTTTAA	eeekkddddddkkeee	34	9842	9858	1181
590662	693	709	TAAGATTACAGTGTTTA	eeekkddddddkkeee	54	9843	9859	1182
590663	694	710	TTAAGATTACAGTGTTT	eeekkddddddkkeee	54	9844	9860	1183
590664	772	788	ATCTTCCAAGTGATCAT	eeekkddddddkkeee	7	9922	9938	1184
590665	773	789	AATCTTCCAAGTGATCA	eeekkddddddkkeee	23	9923	9939	1185
590666	774	790	AAATCTTCCAAGTGATC	eeekkddddddkkeee	4	9924	9940	1186
590667	775	791	CAAATCTTCCAAGTGAT	eeekkddddddkkeee	18	9925	9941	1187

Tabla 16

Porcentaje de inhibición del ARNm de SOD-1 mediante gapmeros desoxi, MOE y cEt dirigidos a las SEQ ID NO:1 y/o 2								
N.º ISIS	SEQ ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Sitio de detención	Secuencia	Química	% de inhibición	SEQ ID NO:2 Sitio de inicio	SEQ ID NO:2 Sitio de detención	SEQ ID NO
590512	169	185	CGTCGCCCTT CAGCACG	eeekkddddddkkeee	16	975	991	968
590668	777	793	TACAAATCTT CCAAGTG	eeekkddddddkkeee	17	9927	9943	1188
590669	778	794	ATACAAATC TTCCAAGT	eeekkddddddkkeee	15	9928	9944	1189
590670	779	795	TATACAAAT CTTCCAAG	eeekkddddddkkeee	11	9929	9945	1190
590671	780	796	CTATACAAA TCTTCCAA	eeekkddddddkkeee	13	9930	9946	1191
590672	781	797	ACTATACAA ATCTTCCA	eeekkddddddkkeee	10	9931	9947	1192
590673	782	798	AACTATACA AATCTTCC	eeekkddddddkkeee	28	9932	9948	1193
590674	783	799	AAACTATAC AAATCTTC	eeekkddddddkkeee	26	9933	9949	1194
590675	786	802	ATAAAACTA TACAAATC	eeekkddddddkkeee	14	9936	9952	1195
590676	791	807	GTTTTATAAA ACTATAC	eeekkddddddkkeee	22	9941	9957	1196
590677	793	809	GAGTTTTATA AAACTAT	eeekkddddddkkeee	6	9943	9959	1197
590678	814	830	ATTGAAACA GACATTTT	eeekkddddddkkeee	22	9964	9980	1198
590679	815	831	CATTGAAAC AGACATTT	eeekkddddddkkeee	11	9965	9981	1199

Porcentaje de inhibición del ARNm de SOD-1 mediante gapmeros desoxi, MOE y cEt dirigidos a las SEQ ID NO:1 y/o 2								
N.º ISIS	SEQ ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Sitio de detención	Secuencia	Química	% de inhibición	SEQ ID NO:2 Sitio de inicio	SEQ ID NO:2 Sitio de detención	SEQ ID NO
590680	816	832	TCATTGAAA CAGACATT	eeekkddddddkkeee	10	9966	9982	1200
590681	817	833	GTCATTGAA ACAGACAT	eeekkddddddkkeee	23	9967	9983	1201
590682	818	834	GGTCATTGA AACAGACA	eeekkddddddkkeee	11	9968	9984	1202
590683	819	835	AGGTCATTG AAACAGAC	eeekkddddddkkeee	21	9969	9985	1203
590684	820	836	CAGGTCATT GAAACAGA	eeekkddddddkkeee	14	9970	9986	1204
590685	821	837	ACAGGTCAT TGAAACAG	eeekkddddddkkeee	14	9971	9987	1205
590686	822	838	TACAGGTCA TTGAAACA	eeekkddddddkkeee	9	9972	9988	1206
590687	823	839	ATACAGGTC ATTGAAAC	eeekkddddddkkeee	14	9973	9989	1207
590688	824	840	AATACAGGT CATTGAAA	eeekkddddddkkeee	6	9974	9990	1208
590689	825	841	AAATACAGG TCATTGAA	eeekkddddddkkeee	2	9975	9991	1209
590690	826	842	AAAATACAG GTCATTGA	eeekkddddddkkeee	n.d.	9976	9992	1210
590691	827	843	CAAAATACA GGTCATTG	eeekkddddddkkeee	n.d.	9977	9993	1211
590692	828	844	GCAAAATAC AGGTCATT	eeekkddddddkkeee	n.d.	9978	9994	1212
590693	829	845	GGCAAAATA CAGGTCAT	eeekkddddddkkeee	n.d.	9979	9995	1213

Porcentaje de inhibición del ARNm de SOD-1 mediante gapmeros desoxi, MOE y cEt dirigidos a las SEQ ID NO:1 y/o 2								
N.º ISIS	SEQ ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Sitio de detención	Secuencia	Química	% de inhibición	SEQ ID NO:2 Sitio de inicio	SEQ ID NO:2 Sitio de detención	SEQ ID NO
590694	830	846	TGGCAAAAT ACAGGTCA	eeekkddddddkkeee	n.d.	9980	9996	1214
590695	831	847	CTGGCAAAA TACAGGTC	eeekkddddddkkeee	n.d.	9981	9997	1215
590696	832	848	TCTGGCAAA ATACAGGT	eeekkddddddkkeee	n.d.	9982	9998	1216
590697	833	849	GTCTGGCAA AATACAGG	eeekkddddddkkeee	n.d.	9983	9999	1217
590698	834	850	AGTCTGGCA AAATACAG	eeekkddddddkkeee	1	9984	10000	1218
590699	835	851	AAGTCTGGC AAAATACA	eeekkddddddkkeee	10	9985	10001	1219
590700	836	852	TAAGTCTGG CAAAATAC	eeekkddddddkkeee	4	9986	10002	1220
590701	837	853	TTAAGTCTGG CAAAATA	eeekkddddddkkeee	2	9987	10003	1221
590702	853	869	AATACCCAT CTGTGATT	eeekkddddddkkeee	7	10003	10019	1222
590703	854	870	TAATACCCAT CTGTGAT	eeekkddddddkkeee	4	10004	10020	1223
590704	855	871	TTAATACCCA TCTGTGA	eeekkddddddkkeee	2	10005	10021	1224
590705	856	872	TTTAATACCC ATCTGTG	eeekkddddddkkeee	0	10006	10022	1225
590706	857	873	GTTTAATACC CATCTGT	eeekkddddddkkeee	17	10007	10023	1226
590707	858	874	AGTTTAATAC CCATCTG	eeekkddddddkkeee	10	10008	10024	1227

Porcentaje de inhibición del ARNm de SOD-1 mediante gapmeros desoxi, MOE y cEt dirigidos a las SEQ ID NO:1 y/o 2								
N.º ISIS	SEQ ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Sitio de detención	Secuencia	Química	% de inhibición	SEQ ID NO:2 Sitio de inicio	SEQ ID NO:2 Sitio de detención	SEQ ID NO
590708	859	875	AAGTTTAAT ACCCATCT	eeekkddddddkkeee	12	10009	10025	1228
590709	860	876	CAAGTTTAAT ACCCATC	eeekkddddddkkeee	37	10010	10026	1229
590710	861	877	ACAAGTTTA ATACCCAT	eeekkddddddkkeee	23	10011	10027	1230
590711	862	878	GACAAGTTT AATACCCA	eeekkddddddkkeee	24	10012	10028	1231
590712	863	879	TGACAAGTTT AATACCC	eeekkddddddkkeee	27	10013	10029	1232
590713	864	880	CTGACAAGT TTAATACC	eeekkddddddkkeee	10	10014	10030	1233
590714	865	881	TCTGACAAG TTTAATAC	eeekkddddddkkeee	0	10015	10031	1234
590715	866	882	TTCTGACAA GTTTAATA	eeekkddddddkkeee	6	10016	10032	1235
590716	867	883	ATTCTGACA AGTTTAAT	eeekkddddddkkeee	9	10017	10033	1236
590717	868	884	AATTCTGAC AAGTTTAA	eeekkddddddkkeee	15	10018	10034	1237
590718	869	885	AAATTCTGA CAAGTTTA	eeekkddddddkkeee	21	10019	10035	1238
590719	870	886	GAAATTCTG ACAAGTTT	eeekkddddddkkeee	14	10020	10036	1239
590720	871	887	AGAAATTCT GACAAGTT	eeekkddddddkkeee	8	10021	10037	1240
590721	872	888	AAGAAATTC TGACAAGT	eeekkddddddkkeee	18	10022	10038	1241

Porcentaje de inhibición del ARNm de SOD-1 mediante gapmeros desoxi, MOE y cEt dirigidos a las SEQ ID NO:1 y/o 2								
N.° ISIS	SEQ ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Sitio de detención	Secuencia	Química	% de inhibición	SEQ ID NO:2 Sitio de inicio	SEQ ID NO:2 Sitio de detención	SEQ ID NO
590722	891	907	TTCACAGGCT TGAATGA	eeekkddddddkkeee	9	10041	10057	1242
590723	892	908	ATTCACAGG CTTGAATG	eeekkddddddkkeee	11	10042	10058	1243
590724	893	909	TATTCACAG GCTTGAAT	eeekkddddddkkeee	0	10043	10059	1244
590725	894	910	TTATTCACAG GCTTGAA	eeekkddddddkkeee	10	10044	10060	1245
590726	895	911	TTTATTCACA GGCTTGA	eeekkddddddkkeee	29	10045	10061	1246
590727	896	912	TTTTATTCAC AGGCTTG	eeekkddddddkkeee	28	10046	10062	1247
590728	897	913	TTTTTATTCA CAGGCTT	eeekkddddddkkeee	31	10047	10063	1248
590729	898	914	GTTTTTATTC ACAGGCT	eeekkddddddkkeee	10	10048	10064	1249
590731	899	915	GGTTTTTATT CACAGGC	eeekkddddddkkeee	22	10049	10065	1250
590732	900	916	GGGTTTTTAT TCACAGG	eeekkddddddkkeee	17	10050	10066	1251
590733	901	917	AGGGTTTTTA TTCACAG	eeekkddddddkkeee	24	10051	10067	1252
590734	902	918	CAGGGTTTTT ATTCACA	eeekkddddddkkeee	17	10052	10068	1253
590735	903	919	ACAGGGTTTT TATTCAC	eeekkddddddkkeee	10	10053	10069	1254
590736	904	920	TACAGGGTTT TTATTCA	eeekkddddddkkeee	11	10054	10070	1255

Porcentaje de inhibición del ARNm de SOD-1 mediante gapmeros desoxi, MOE y cEt dirigidos a las SEQ ID NO:1 y/o 2								
N.º ISIS	SEQ ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Sitio de detención	Secuencia	Química	% de inhibición	SEQ ID NO:2 Sitio de inicio	SEQ ID NO:2 Sitio de detención	SEQ ID NO
590737	905	921	ATACAGGGT TTTTATTC	eeekkddddddkkeee	3	10055	10071	1256
590738	906	922	CATACAGGG TTTTTATT	eeekkddddddkkeee	0	10056	10072	1257
590739	907	923	CCATACAGG GTTTTTAT	eeekkddddddkkeee	1	10057	10073	1258
590740	908	924	GCCATACAG GGTTTTTA	eeekkddddddkkeee	11	10058	10074	1259
590741	909	925	TGCCATACA GGGTTTTT	eeekkddddddkkeee	9	10059	10075	1260
590742	910	926	GTGCCATAC AGGGTTTT	eeekkddddddkkeee	7	10060	10076	1261
590743	911	927	AGTGCCATA CAGGGTTT	eeekkddddddkkeee	9	10061	10077	1262
590744	938	954	TTGGATTCTT TTAATAG	eeekkddddddkkeee	8	10088	10104	1263
590745	951	967	TTTTAGTTTG AATTTGG	eeekkddddddkkeee	12	n/a	n/a	1264

Tabla 17

Porcentaje de inhibición del ARNm de SOD-1 mediante gapmeros desoxi, MOE y cEt dirigidos a las SEQ ID NO:1 y/o 2								
N.º ISIS	SEQ ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Sitio de detención	Secuencia	Química	% de inhibición	SEQ ID NO:2 Sitio de inicio	SEQ ID NO:2 Sitio de detención	SEQ ID NO
333611	167	186	CCGTCGCCCT TCAGCACGCA	eeeeeddddddddddeeeee	66	973	992	21
590067	202	221	CCTTCTGCTCG AAATTGATG	eeeeeddddddddddeeeee	53	1008	1027	120
590074	209	228	TTACTTTCCTT CTGCTCGAA	eeeeeddddddddddeeeee	30	n/a	n/a	127
590457	211	227	TACTTTCCTTC TGCTCG	eeekkddddddkkeee	14	n/a	n/a	980
590458	212	228	TTACTTTCCTT CTGCTC	eeekkddddddkkeee	22	n/a	n/a	981
590459	213	229	ATTACTTTCCT TCTGCT	eeekkddddddkkeee	15	n/a	n/a	982
590461	214	230	CATTACTTTCC TTCTGC	eeekkddddddkkeee	28	n/a	n/a	983
590462	215	231	CCATTACTTTC CTTCTG	eeekkddddddkkeee	37	n/a	n/a	984
590463	216	232	TCCATTACTTT CCTTCT	eeekkddddddkkeee	18	n/a	n/a	985
590082	217	236	CTGGTCCATT ACTTTCCTTC	eeeeeddddddddddeeeee	50	n/a	n/a	135
590464	217	233	GTCCATTACTT TCCTTC	eeekkddddddkkeee	33	n/a	n/a	986
590465	218	234	GGTCCATTAC TTTCCTT	eeekkddddddkkeee	18	4972	4988	987
590130	363	382	TTCATCCTTTG GCCCACCGT	eeeeeddddddddddeeeee	30	7679	7698	194

Porcentaje de inhibición del ARNm de SOD-1 mediante gapmeros desoxi, MOE y cEt dirigidos a las SEQ ID NO:1 y/o 2								
N.º ISIS	SEQ ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Sitio de detención	Secuencia	Química	% de inhibición	SEQ ID NO:2 Sitio de inicio	SEQ ID NO:2 Sitio de detención	SEQ ID NO
590536	363	379	ATCCTTTGGC CCACCGT	eeekkddddddkkeee	51	7679	7695	1056
590537	364	380	CATCCTTTGG CCCACCG	eeekkddddddkkeee	38	7680	7696	1057
590538	365	381	TCATCCTTTGG CCCACC	eeekkddddddkkeee	27	7681	7697	1058
590539	366	382	TTCATCCTTTG GCCCAC	eeekkddddddkkeee	26	7682	7698	1059
590540	367	383	CTTCATCCTTT GGCCCA	eeekkddddddkkeee	35	7683	7699	1060
590541	368	384	TCTTCATCCTT TGGCCC	eeekkddddddkkeee	15	7684	7700	1061
590542	369	385	CTCTTCATCCT TTGGCC	eeekkddddddkkeee	26	7685	7701	1062
590543	370	386	TCTCTTCATCC TTTGGC	eeekkddddddkkeee	14	7686	7702	1063
590138	371	390	TGCCTCTCTTC ATCCTTTGG	eeeeeddddddddddeeeee	32	n/a	n/a	202
590146	505	524	CATCTGCTTTT TCATGGACC	eeeeeddddddddddeeeee	46	9655	9674	211
590613	608	624	CAAGGGAATG TTTATTG	eeekkddddddkkeee	19	9758	9774	1133
590614	609	625	CCAAGGGAAT GTTTATT	eeekkddddddkkeee	36	9759	9775	1134
590615	610	626	TCCAAGGGAA TGTTTAT	eeekkddddddkkeee	32	9760	9776	1135

Porcentaje de inhibición del ARNm de SOD-1 mediante gapmeros desoxi, MOE y cEt dirigidos a las SEQ ID NO:1 y/o 2								
N.º ISIS	SEQ ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Sitio de detención	Secuencia	Química	% de inhibición	SEQ ID NO:2 Sitio de inicio	SEQ ID NO:2 Sitio de detención	SEQ ID NO
590616	611	627	ATCCAAGGGA ATGTTTA	eeekkddddddkkeee	42	9761	9777	1136
590617	612	628	CATCCAAGGG AATGTTT	eeekkddddddkkeee	16	9762	9778	1137
590618	613	629	ACATCCAAGG GAATGTT	eeekkddddddkkeee	30	9763	9779	1138
590619	614	630	TACATCCAAG GGAATGT	eeekkddddddkkeee	30	9764	9780	1139
590620	615	631	CTACATCCAA GGGAATG	eeekkddddddkkeee	40	9765	9781	1140
590690	826	842	AAAATACAGG TCATTGA	eeekkddddddkkeee	28	9976	9992	1210
590691	827	843	CAAAATACAG GTCATTG	eeekkddddddkkeee	23	9977	9993	1211
590692	828	844	GCAAAATACA GGTCATT	eeekkddddddkkeee	43	9978	9994	1212
590693	829	845	GGCAAAATAC AGGTCAT	eeekkddddddkkeee	39	9979	9995	1213
590694	830	846	TGGCAAAATA CAGGTCA	eeekkddddddkkeee	26	9980	9996	1214
590695	831	847	CTGGCAAAAT ACAGGTC	eeekkddddddkkeee	18	9981	9997	1215
590696	832	848	TCTGGCAAAA TACAGGT	eeekkddddddkkeee	0	9982	9998	1216
590697	833	849	GTCTGGCAAA ATACAGG	eeekkddddddkkeee	24	9983	9999	1217

Ejemplo 4: Inhibicición de SOD-1 humano en células HepG2 por gapmeros desoxi, MOE y cEt

Los oligonucleótidos modificados se diseñaron para dirigirse a un ácido nucleico de superóxido dismutasa 1 soluble (SOD-1) y se sometieron a prueba para determinar sus efectos en el ARNm de SOD-1 in vitro. ISIS 333611, un gapmero 5-10-5 MOE que se describió previamente en el documento WO 2005/040180, se incluyó como punto de referencia.

Los oligonucleótidos modificados se sometieron a prueba en una serie de experimentos que tenían condiciones de cultivo similares. Los resultados de cada experimento se presentan en tablas separadas que se muestran más adelante. Las células HepG2 cultivadas a una densidad de 20.000 células por pocillo se transfectaron utilizando electroporación con oligonucleótido modificado 4.000 nM. Después de un período de tratamiento de aproximadamente 24 horas, el ARN se aisló de las células y los niveles de ARNm de SOD-1 se midieron mediante PCR cuantitativa en tiempo real.

'Se utilizó un conjunto de sonda de cebador RTS3898 humano para medir los niveles de ARNm. Los niveles de ARNm de SOD-1 se ajustaron según el contenido de ARN total, tal como se midió por RIBOGREEN®. Los resultados se presentan como porcentaje de inhibición de SOD-1, en relación con las células de control no tratadas. 'nd' indica que no se midieron los niveles de inhibición.

Los oligonucleótidos modificados de nuevo diseño en las tablas a continuación se diseñaron como los gapmeros desoxi, MOE y cEt o los gapmeros 5-10-5. Los gapmeros 5-10-5 MOE tienen una longitud de 20 nucleósidos, donde el segmento de brecha central comprende diez 2'-desoxirribonucleósidos y se encuentra flanqueado por segmentos de ala en la dirección 5' y la dirección 3' que comprenden cinco nucleósidos cada una. Cada nucleósido en el segmento de ala 5' y cada nucleósido en el segmento de ala 3' tiene una modificación 2'-MOE. Los oligonucleótidos desoxi, MOE y cEt tienen una longitud de 17 nucleósidos donde el nucleósido tiene una modificación de azúcar MOE, una modificación de azúcar cEt o una modificación desoxi. La química del azúcar de cada oligonucleótido se denota como en la columna Química, donde 'k' indica un azúcar modificado con cEt; 'd' indica una 2'-desoxirribosa; y 'e' indica un azúcar modificado con 2'-MOE. Los enlaces internucleosídicos en cada gapmero son enlaces fosforotioato. Todos los residuos de citosina en cada gapmero son 5-metilcitosinas. El "sitio de inicio" indica el nucleósido más cercano a la posición 5', al cual se dirige el gapmero en la secuencia génica humana. Cada gapmero enumerado en las tablas a continuación está dirigido al ARNm de SOD-1 humano, designado en esta invención como la SEQ ID NO:1 (n.º de acceso GENBANK NM_000454.4) o la secuencia genómica de SOD-1 humano, designada en esta invención como la SEQ ID NO:2 (n.º de acceso GENBANK NT_011512.10 truncado de los nucleótidos 18693000 a 18704000). 'n/a' indica que el oligonucleótido modificado no se dirige a esa secuencia génica particular con un 100 % de complementariedad.

Tabla 18

Porcentaje de inhibición del ARNm de SOD-1 mediante gapmeros 5-10-5 MOE dirigidos a las SEQ ID NO:1 y/o 2							
N.º ISIS	SEQ ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Sitio de detención	Secuencia	% de inhibición	SEQ ID NO:2 Sitio de inicio	SEQ ID NO:2 Sitio de detención	SEQ ID NO
596168	3	22	CTCGCCCACTCTGGCCCCAA	45	809	828	1265
596169	5	24	GCCTCGCCCACTCTGGCCCC	37	811	830	1266
596170	7	26	GCGCCTCGCCCACTCTGGCC	33	813	832	1267
596171	9	28	CCGCGCCTCGCCCACTCTGG	27	815	834	1268
596172	11	30	CTCCGCGCCTCGCCCACTCT	40	817	836	1269
596173	13	32	ACCTCCGCGCCTCGCCCACT	77	819	838	1270
596174	15	34	AGACCTCCGCGCCTCGCCCA	72	821	840	1271
596175	17	36	CCAGACCTCCGCGCCTCGCC	46	823	842	1272
596176	19	38	GGCCAGACCTCCGCGCCTCG	49	825	844	1273
150508	21	40	TAGGCCAGACCTCCGCGCCT	33	827	846	107
596177	23	42	TATAGGCCAGACCTCCGCGC	40	829	848	1274

Porcentaje de inhibición del ARNm de SOD-1 mediante gapmeros 5-10-5 MOE dirigidos a las SEQ ID NO:1 y/o 2							
N.º ISIS	SEQ ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Sitio de detención	Secuencia	% de inhibición	SEQ ID NO:2 Sitio de inicio	SEQ ID NO:2 Sitio de detención	SEQ ID NO
596178	25	44	TTTATAGGCCAGACCTCCGC	69	831	850	1275
150509	27	46	ACTTTATAGGCCAGACCTCC	64	833	852	108
596179	31	50	GACTACTTTATAGGCCAGAC	74	837	856	1276
596180	33	52	GCGACTACTTTATAGGCCAG	19	839	858	1277
596181	37	56	CTCCGCGACTACTTTATAGG	27	843	862	1278
596182	39	58	GTCTCCGCGACTACTTTATA	22	845	864	1279
596183	41	60	CCGTCTCCGCGACTACTTTA	20	847	866	1280
596184	43	62	CCCCGTCTCCGCGACTACTT	16	849	868	1281
596185	45	64	CACCCCGTCTCCGCGACTAC	13	851	870	1282
596186	47	66	AGCACCCCGTCTCCGCGACT	24	853	872	1283
596187	49	68	CCAGCACCCCGTCTCCGCGA	38	855	874	1284
596188	51	70	AACCAGCACCCCGTCTCCGC	11	857	876	1285
596189	53	72	CAAACCAGCACCCCGTCTCC	13	859	878	1286
596190	55	74	CGCAAACCAGCACCCCGTCT	21	861	880	1287
150510	57	76	GACGCAAACCAGCACCCCGT	45	863	882	109
596191	59	78	ACGACGCAAACCAGCACCCC	30	865	884	1288
596192	61	80	CTACGACGCAAACCAGCACC	19	867	886	1289
596193	63	82	GACTACGACGCAAACCAGCA	40	869	888	1290
596194	65	84	GAGACTACGACGCAAACCAG	23	871	890	1291
596195	67	86	AGGAGACTACGACGCAAACC	35	873	892	1292
596196	69	88	GCAGGAGACTACGACGCAAA	33	875	894	1293
596197	71	90	CTGCAGGAGACTACGACGCA	36	877	896	1294
596198	73	92	CGCTGCAGGAGACTACGACG	23	879	898	1295
596199	91	110	TGCAACGGAAACCCCAGACG	21	897	916	1296
596200	93	112	ACTGCAACGGAAACCCCAGA	43	899	918	1297
596201	97	116	GAGGACTGCAACGGAAACCC	24	903	922	1298
596202	99	118	CCGAGGACTGCAACGGAAAC	29	905	924	1299
596203	101	120	TTCCGAGGACTGCAACGGAA	5	907	926	1300
150438	103	122	GGTTCCGAGGACTGCAACGG	35	909	928	110
345716	105	124	CTGGTTCCGAGGACTGCAAC	51	911	930	1301
150439	107	126	TCCTGGTTCCGAGGACTGCA	24	913	932	111
596204	109	128	GGTCCTGGTTCCGAGGACTG	14	915	934	1302
150440	111	130	GAGGTCCTGGTTCCGAGGAC	31	917	936	112
596205	113	132	CCGAGGTCCTGGTTCCGAGG	18	919	938	1303
345718	115	134	CGCCGAGGTCCTGGTTCCGA	24	921	940	1304
596206	117	136	CACGCCGAGGTCCTGGTTCC	23	923	942	1305

Porcentaje de inhibición del ARNm de SOD-1 mediante gapmeros 5-10-5 MOE dirigidos a las SEQ ID NO:1 y/o 2							
N.º ISIS	SEQ ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Sitio de detención	Secuencia	% de inhibición	SEQ ID NO:2 Sitio de inicio	SEQ ID NO:2 Sitio de detención	SEQ ID NO
596207	119	138	GCCACGCCGAGGTCCTGGTT	38	925	944	1306
596208	123	142	CTAGGCCACGCCGAGGTCCT	39	929	948	1307
345720	125	144	CGCTAGGCCACGCCGAGGTC	52	931	950	1308
596209	127	146	CTCGCTAGGCCACGCCGAGG	46	933	952	1309
596210	129	148	AACTCGCTAGGCCACGCCGA	44	935	954	1310
596211	131	150	ATAACTCGCTAGGCCACGCC	12	937	956	1311
596212	133	152	CCATAACTCGCTAGGCCACG	22	939	958	1312
345722	135	154	CGCCATAACTCGCTAGGCCA	59	941	960	1313
150442	137	156	GTCGCCATAACTCGCTAGGC	40	943	962	113
146143	157	176	TCAGCACGCACACGGCCTTC	52	963	982	114
195753	159	178	CTTCAGCACGCACACGGCCT	57	965	984	115
333607	161	180	CCCTTCAGCACGCACACGGC	37	967	986	116
333608	163	182	CGCCCTTCAGCACGCACACG	23	969	988	117
333611	167	186	CCGTCGCCCTTCAGCACGCA	67	973	992	21
596213	171	190	TGGGCCGTCGCCCTTCAGCA	12	977	996	1314
596214	173	192	ACTGGGCCGTCGCCCTTCAG	26	979	998	1315
596215	175	194	GCACTGGGCCGTCGCCCTTC	14	981	1000	1316
596216	177	196	CTGCACTGGGCCGTCGCCCT	24	983	1002	1317
596217	181	200	TGCCCTGCACTGGGCCGTCG	38	987	1006	1318
596218	183	202	GATGCCCTGCACTGGGCCGT	15	989	1008	1319
596219	185	204	ATGATGCCCTGCACTGGGCC	20	991	1010	1320
596220	189	208	ATTGATGATGCCCTGCACTG	8	995	1014	1321
596221	191	210	AAATTGATGATGCCCTGCAC	14	997	1016	1322
596222	193	212	CGAAATTGATGATGCCCTGC	32	999	1018	1323
596223	195	214	CTCGAAATTGATGATGCCCT	31	1001	1020	1324
596224	197	216	TGCTCGAAATTGATGATGCC	20	1003	1022	1325
596225	199	218	TCTGCTCGAAATTGATGATG	14	1005	1024	1326
596226	201	220	CTTCTGCTCGAAATTGATGA	11	1007	1026	1327
596227	240	259	TTTAATGCTTCCCCACACCT	15	4994	5013	1328
596228	242	261	CCTTTAATGCTTCCCCACAC	1	4996	5015	1329
596229	244	263	GTCCTTTAATGCTTCCCCAC	9	4998	5017	1330

Tabla 19

Porcentaje de inhibición del ARNm de SOD-1 mediante gapmeros desoxi, MOE y cEt dirigidos a las SEQ ID NO:1 y/o 2								
N.º ISIS	SEQ ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Sitio de detención	Secuencia	Química	% de inhibición	SEQ ID NO:2 Sitio de inicio	SEQ ID NO:2 Sitio de detención	SEQ ID NO
596530	164	180	CCCTTCAGCA CGCACAC	eekkddddddddkkeee	74	970	986	1331
596721	164	180	CCCTTCAGCA CGCACAC	eekkddddddddkkee	81	970	986	1331
596531	165	181	GCCCTTCAGC ACGCACA	eekkddddddddkkeee	75	971	987	1332
596722	165	181	GCCCTTCAGC ACGCACA	eekkddddddddkkee	60	971	987	1332
596532	166	182	CGCCCTTCAG CACGCAC	eekkddddddddkkeee	67	972	988	1333
596723	166	182	CGCCCTTCAG CACGCAC	eekkddddddddkkee	73	972	988	1333
333611	167	186	CCGTCGCCCT TCAGCACGCA	eeeeeddddddddddeeeee	73	973	992	21
596720	167	183	TCGCCCTTCA GCACGCA	eekkddddddddkkeee	56	973	989	966
596911	167	183	TCGCCCTTCA GCACGCA	eekkddddddddkkee	63	973	989	966
596533	168	184	GTCGCCCTTC AGCACGC	eekkddddddddkkeee	60	974	990	967
596724	168	184	GTCGCCCTTC AGCACGC	eekkddddddddkkee	72	974	990	967
596534	169	185	CGTCGCCCTT CAGCACG	eekkddddddddkkeee	52	975	991	968
596725	169	185	CGTCGCCCTT CAGCACG	eekkddddddddkkee	43	975	991	968

Porcentaje de inhibición del ARNm de SOD-1 mediante gapmeros desoxi, MOE y cEt dirigidos a las SEQ ID NO:1 y/o 2								
N.° ISIS	SEQ ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Sitio de detención	Secuencia	Química	% de inhibición	SEQ ID NO:2 Sitio de inicio	SEQ ID NO:2 Sitio de detención	SEQ ID NO
596535	170	186	CCGTCGCCCT TCAGCAC	eekkddddddddkkeee	71	976	992	969
596726	170	186	CCGTCGCCCT TCAGCAC	eekkddddddddkkee	75	976	992	969
596536	171	187	GCCGTCGCCC TTCAGCA	eekkddddddddkkeee	64	977	993	970
596727	171	187	GCCGTCGCCC TTCAGCA	eekkddddddddkkee	57	977	993	970
596537	577	593	CACCACAAGC CAAACGA	eekkddddddddkkeee	48	9727	9743	1334
596728	577	593	CACCACAAGC CAAACGA	eekkddddddddkkee	46	9727	9743	1334
596538	578	594	ACACCACAAG CCAAACG	eekkddddddddkkeee	27	9728	9744	1335
596729	578	594	ACACCACAAG CCAAACG	eekkddddddddkkee	45	9728	9744	1335
596539	579	595	TACACCACAA GCCAAAC	eekkddddddddkkeee	56	9729	9745	1336
596730	579	595	TACACCACAA GCCAAAC	eekkddddddddkkee	63	9729	9745	1336
596540	580	596	TTACACCACA AGCCAAA	eekkddddddddkkeee	60	9730	9746	1337
596731	580	596	TTACACCACA AGCCAAA	eekkddddddddkkee	63	9730	9746	1337
596541	581	597	ATTACACCAC AAGCCAA	eekkddddddddkkeee	46	9731	9747	1338

Porcentaje de inhibición del ARNm de SOD-1 mediante gapmeros desoxi, MOE y cEt dirigidos a las SEQ ID NO:1 y/o 2								
N.º ISIS	SEQ ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Sitio de detención	Secuencia	Química	% de inhibición	SEQ ID NO:2 Sitio de inicio	SEQ ID NO:2 Sitio de detención	SEQ ID NO
596732	581	597	ATTACACCAC AAGCCAA	eekkddddddddkkee	63	9731	9747	1338
596542	582	598	AATTACACCA CAAGCCA	eekkddddddddkkeee	62	9732	9748	1111
596733	582	598	AATTACACCA CAAGCCA	eekkddddddddkkee	56	9732	9748	1111
596543	583	599	CAATTACACC ACAAGCC	eekkddddddddkkeee	58	9733	9749	1112
596734	583	599	CAATTACACC ACAAGCC	eekkddddddddkkee	61	9733	9749	1112
596544	584	600	CCAATTACAC CACAAGC	eekkddddddddkkeee	66	9734	9750	1113
596735	584	600	CCAATTACAC CACAAGC	eekkddddddddkkee	73	9734	9750	1113
596545	585	601	CCCAATTACA CCACAAG	eekkddddddddkkeee	63	9735	9751	1114
596736	585	601	CCCAATTACA CCACAAG	eekkddddddddkkee	74	9735	9751	1114
596546	588	604	GATCCCAATT ACACCAC	eekkddddddddkkeee	41	9738	9754	1115
596737	588	604	GATCCCAATT ACACCAC	eekkddddddddkkee	58	9738	9754	1115
596547	589	605	CGATCCCAAT TACACCA	eekkddddddddkkeee	57	9739	9755	1116
596738	589	605	CGATCCCAAT TACACCA	eekkddddddddkkee	59	9739	9755	1116

Porcentaje de inhibición del ARNm de SOD-1 mediante gapmeros desoxi, MOE y cEt dirigidos a las SEQ ID NO:1 y/o 2								
N.° ISIS	SEQ ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Sitio de detención	Secuencia	Química	% de inhibición	SEQ ID NO:2 Sitio de inicio	SEQ ID NO:2 Sitio de detención	SEQ ID NO
596548	590	606	GCGATCCCAA TTACACC	eekkddddddddkkeee	31	9740	9756	1117
596739	590	606	GCGATCCCAA TTACACC	eekkddddddddkkee	58	9740	9756	1117
596549	591	607	GGCGATCCCA ATTACAC	eekkddddddddkkeee	33	9741	9757	1118
596740	591	607	GGCGATCCCA ATTACAC	eekkddddddddkkee	66	9741	9757	1118
596550	592	608	GGGCGATCCC AATTACA	eekkddddddddkkeee	30	9742	9758	1119
596741	592	608	GGGCGATCCC AATTACA	eekkddddddddkkee	30	9742	9758	1119
596551	593	609	TGGGCGATCC CAATTAC	eekkddddddddkkeee	19	9743	9759	1120
596742	593	609	TGGGCGATCC CAATTAC	eekkddddddddkkee	46	9743	9759	1120
596552	594	610	TTGGGCGATC CCAATTA	eekkddddddddkkeee	14	9744	9760	1121
596743	594	610	TTGGGCGATC CCAATTA	eekkddddddddkkee	5	9744	9760	1121
596553	595	611	ATTGGGCGAT CCCAATT	eekkddddddddkkeee	2	9745	9761	1122
596744	595	611	ATTGGGCGAT CCCAATT	eekkddddddddkkee	23	9745	9761	1122
596554	596	612	TATTGGGCGA TCCCAAT	eekkddddddddkkeee	19	9746	9762	1123

Porcentaje de inhibición del ARNm de SOD-1 mediante gapmeros desoxi, MOE y cEt dirigidos a las SEQ ID NO:1 y/o 2								
N.º ISIS	SEQ ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Sitio de detención	Secuencia	Química	% de inhibición	SEQ ID NO:2 Sitio de inicio	SEQ ID NO:2 Sitio de detención	SEQ ID NO
596745	596	612	TATTGGGCGA TCCCAAT	eekkddddddddkkee	6	9746	9762	1123
596555	597	613	TTATTGGGCG ATCCCAA	eekkddddddddkkeee	41	9747	9763	1124
596746	597	613	TTATTGGGCG ATCCCAA	eekkddddddddkkee	41	9747	9763	1124
596556	598	614	TTTATTGGGC GATCCCA	eekkddddddddkkeee	34	9748	9764	1125
596747	598	614	TTTATTGGGC GATCCCA	eekkddddddddkkee	46	9748	9764	1125
596557	599	615	GTTTATTGGG CGATCCC	eekkddddddddkkeee	54	9749	9765	1126
596748	599	615	GTTTATTGGG CGATCCC	eekkddddddddkkee	68	9749	9765	1126
596558	600	616	TGTTTATTGG GCGATCC	eekkddddddddkkeee	50	9750	9766	1127
596749	600	616	TGTTTATTGG GCGATCC	eekkddddddddkkee	47	9750	9766	1127
596559	601	617	ATGTTTATTG GGCGATC	eekkddddddddkkeee	76	9751	9767	1128
596750	601	617	ATGTTTATTG GGCGATC	eekkddddddddkkee	64	9751	9767	1128
596560	602	618	AATGTTTATT GGGCGAT	eekkddddddddkkeee	61	9752	9768	1129
596751	602	618	AATGTTTATT GGGCGAT	eekkddddddddkkee	64	9752	9768	1129

Porcentaje de inhibición del ARNm de SOD-1 mediante gapmeros desoxi, MOE y cEt dirigidos a las SEQ ID NO:1 y/o 2								
N.º ISIS	SEQ ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Sitio de detención	Secuencia	Química	% de inhibición	SEQ ID NO:2 Sitio de inicio	SEQ ID NO:2 Sitio de detención	SEQ ID NO
596561	603	619	GAATGTTTAT TGGGCGA	eekkddddddddkkeee	47	9753	9769	1130
596752	603	619	GAATGTTTAT TGGGCGA	eekkddddddddkkee	65	9753	9769	1130
596562	604	620	GGAATGTTTA TTGGGCG	eekkddddddddkkeee	37	9754	9770	1131
596753	604	620	GGAATGTTTA TTGGGCG	eekkddddddddkkee	58	9754	9770	1131
596563	608	624	CAAGGGAATG TTTATTG	eekkddddddddkkeee	43	9758	9774	1133
596754	608	624	CAAGGGAATG TTTATTG	eekkddddddddkkee	38	9758	9774	1133
596564	609	625	CCAAGGGAAT GTTTATT	eekkddddddddkkeee	57	9759	9775	1134
596755	609	625	CCAAGGGAAT GTTTATT	eekkddddddddkkee	52	9759	9775	1134
596565	610	626	TCCAAGGGAA TGTTTAT	eekkddddddddkkeee	27	9760	9776	1135
596756	610	626	TCCAAGGGAA TGTTTAT	eekkddddddddkkee	57	9760	9776	1135
596566	611	627	ATCCAAGGGA ATGTTTA	eekkddddddddkkeee	35	9761	9777	1136
596757	611	627	ATCCAAGGGA ATGTTTA	eekkddddddddkkee	39	9761	9777	1136
596567	616	632	ACTACATCCA AGGGAAT	eekkddddddddkkeee	42	9766	9782	1141

Porcentaje de inhibición del ARNm de SOD-1 mediante gapmeros desoxi, MOE y cEt dirigidos a las SEQ ID NO:1 y/o 2								
N.° ISIS	SEQ ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Sitio de detención	Secuencia	Química	% de inhibición	SEQ ID NO:2 Sitio de inicio	SEQ ID NO:2 Sitio de detención	SEQ ID NO
596758	616	632	ACTACATCCA AGGGAAT	eekkddddddddkkee	48	9766	9782	1141

Tabla 20

Porcentaje de inhibición del ARNm de SOD-1 mediante gapmeros desoxi, MOE y cEt dirigidos a las SEQ ID NO:1 y/o 2								
N.° ISIS	SEQ ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Sitio de detención	Secuencia	Química	% de inhibición	SEQ ID NO:2 Sitio de inicio	SEQ ID NO:2 Sitio de detención	SEQ ID NO
333611	167	186	CCGTCGCCCT TCAGCACGCA	eeeeeddddddddddeeeee	64	973	992	21
596720	167	183	TCGCCCTTCA GCACGCA	eekkddddddddkkeee	56	973	989	966
596911	167	183	TCGCCCTTCA GCACGCA	eekkddddddddkkee	60	973	989	966
596568	617	633	GACTACATCC AAGGGAA	eekkddddddddkkeee	50	9767	9783	1142
596759	617	633	GACTACATCC AAGGGAA	eekkddddddddkkee	57	9767	9783	1142
596569	618	634	AGACTACATC CAAGGGA	eekkddddddddkkeee	53	9768	9784	1143
596760	618	634	AGACTACATC CAAGGGA	eekkddddddddkkee	55	9768	9784	1143
596570	619	635	CAGACTACAT CCAAGGG	eekkddddddddkkeee	81	9769	9785	1144
596761	619	635	CAGACTACAT CCAAGGG	eekkddddddddkkee	78	9769	9785	1144
596571	620	636	TCAGACTACA TCCAAGG	eekkddddddddkkeee	79	9770	9786	1145
596762	620	636	TCAGACTACA TCCAAGG	eekkddddddddkkee	78	9770	9786	1145
596572	621	637	CTCAGACTAC ATCCAAG	eekkddddddddkkeee	85	9771	9787	1146
596763	621	637	CTCAGACTAC ATCCAAG	eekkddddddddkkee	76	9771	9787	1146

Porcentaje de inhibición del ARNm de SOD-1 mediante gapmeros desoxi, MOE y cEt dirigidos a las SEQ ID NO:1 y/o 2								
N.º ISIS	SEQ ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Sitio de detención	Secuencia	Química	% de inhibición	SEQ ID NO:2 Sitio de inicio	SEQ ID NO:2 Sitio de detención	SEQ ID NO
596573	622	638	CCTCAGACTA CATCCAA	eekkddddddddkkeee	73	9772	9788	1147
596764	622	638	CCTCAGACTA CATCCAA	eekkddddddddkkee	87	9772	9788	1147
596574	623	639	GCCTCAGACT ACATCCA	eekkddddddddkkeee	69	9773	9789	1148
596765	623	639	GCCTCAGACT ACATCCA	eekkddddddddkkee	82	9773	9789	1148
596575	624	640	GGCCTCAGAC TACATCC	eekkddddddddkkeee	70	9774	9790	1149
596766	624	640	GGCCTCAGAC TACATCC	eekkddddddddkkee	76	9774	9790	1149
596576	625	641	GGGCCTCAGA CTACATC	eekkddddddddkkeee	55	9775	9791	1150
596767	625	641	GGGCCTCAGA CTACATC	eekkddddddddkkee	58	9775	9791	1150
596577	640	656	AACAGATGA GTTAAGGG	eekkddddddddkkeee	73	9790	9806	1339
596768	640	656	AACAGATGA GTTAAGGG	eekkddddddddkkee	86	9790	9806	1339
596578	641	657	TAACAGATGA GTTAAGG	eekkddddddddkkeee	68	9791	9807	1340
596769	641	657	TAACAGATGA GTTAAGG	eekkddddddddkkee	80	9791	9807	1340
596579	642	658	ATAACAGATG AGTTAAG	eekkddddddddkkeee	27	9792	9808	1341
596770	642	658	ATAACAGATG AGTTAAG	eekkddddddddkkee	42	9792	9808	1341

Porcentaje de inhibición del ARNm de SOD-1 mediante gapmeros desoxi, MOE y cEt dirigidos a las SEQ ID NO:1 y/o 2								
N.º ISIS	SEQ ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Sitio de detención	Secuencia	Química	% de inhibición	SEQ ID NO:2 Sitio de inicio	SEQ ID NO:2 Sitio de detención	SEQ ID NO
596580	643	659	GATAACAGAT GAGTTAA	eekkddddddddkkeee	41	9793	9809	1151
596771	643	659	GATAACAGAT GAGTTAA	eekkddddddddkkee	28	9793	9809	1151
596581	644	660	GGATAACAG ATGAGTTA	eekkddddddddkkeee	63	9794	9810	1152
596772	644	660	GGATAACAG ATGAGTTA	eekkddddddddkkee	63	9794	9810	1152
596582	645	661	AGGATAACA GATGAGTT	eekkddddddddkkeee	84	9795	9811	1153
596773	645	661	AGGATAACA GATGAGTT	eekkddddddddkkee	86	9795	9811	1153
596583	646	662	CAGGATAAC AGATGAGT	eekkddddddddkkeee	95	9796	9812	1154
596774	646	662	CAGGATAAC AGATGAGT	eekkddddddddkkee	96	9796	9812	1154
596584	647	663	GCAGGATAA CAGATGAG	eekkddddddddkkeee	79	9797	9813	1155
596775	647	663	GCAGGATAA CAGATGAG	eekkddddddddkkee	86	9797	9813	1155
596585	651	667	GCTAGCAGG ATAACAGA	eekkddddddddkkeee	19	9801	9817	1159
596776	651	667	GCTAGCAGG ATAACAGA	eekkddddddddkkee	43	9801	9817	1159
596586	652	668	AGCTAGCAG GATAACAG	eekkddddddddkkeee	57	9802	9818	1160

Porcentaje de inhibición del ARNm de SOD-1 mediante gapmeros desoxi, MOE y cEt dirigidos a las SEQ ID NO:1 y/o 2								
N.º ISIS	SEQ ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Sitio de detención	Secuencia	Química	% de inhibición	SEQ ID NO:2 Sitio de inicio	SEQ ID NO:2 Sitio de detención	SEQ ID NO
596777	652	668	AGCTAGCAG GATAACAG	eekkddddddddkkee	54	9802	9818	1160
596587	653	669	CAGCTAGCAG GATAACA	eekkddddddddkkeee	71	9803	9819	1161
596778	653	669	CAGCTAGCAG GATAACA	eekkddddddddkkee	61	9803	9819	1161
596588	654	670	ACAGCTAGCA GGATAAC	eekkddddddddkkeee	79	9804	9820	1162
596779	654	670	ACAGCTAGCA GGATAAC	eekkddddddddkkee	83	9804	9820	1162
596589	655	671	TACAGCTAGC AGGATAA	eekkddddddddkkeee	85	9805	9821	1163
596780	655	671	TACAGCTAGC AGGATAA	eekkddddddddkkee	86	9805	9821	1163
596590	656	672	CTACAGCTAG CAGGATA	eekkddddddddkkeee	87	9806	9822	1164
596781	656	672	CTACAGCTAG CAGGATA	eekkddddddddkkee	91	9806	9822	1164
596591	657	673	TCTACAGCTA GCAGGAT	eekkddddddddkkeee	75	9807	9823	1165
596782	657	673	TCTACAGCTA GCAGGAT	eekkddddddddkkee	83	9807	9823	1165
596592	658	674	TTCTACAGCT AGCAGGA	eekkddddddddkkeee	74	9808	9824	1166
596783	658	674	TTCTACAGCT AGCAGGA	eekkddddddddkkee	79	9808	9824	1166

Porcentaje de inhibición del ARNm de SOD-1 mediante gapmeros desoxi, MOE y cEt dirigidos a las SEQ ID NO:1 y/o 2								
N.° ISIS	SEQ ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Sitio de detención	Secuencia	Química	% de inhibición	SEQ ID NO:2 Sitio de inicio	SEQ ID NO:2 Sitio de detención	SEQ ID NO
596593	659	675	TTTCTACAGC TAGCAGG	eekkddddddddkkeee	76	9809	9825	1167
596784	659	675	TTTCTACAGC TAGCAGG	eekkddddddddkkee	84	9809	9825	1167
596594	660	676	ATTTCTACAG CTAGCAG	eekkddddddddkkeee	66	9810	9826	1168
596785	660	676	ATTTCTACAG CTAGCAG	eekkddddddddkkee	75	9810	9826	1168
596595	665	681	GATACATTTC TACAGCT	eekkddddddddkkeee	64	9815	9831	1171
596786	665	681	GATACATTTC TACAGCT	eekkddddddddkkee	77	9815	9831	1171
596596	666	682	GGATACATTT CTACAGC	eekkddddddddkkeee	75	9816	9832	1342
596787	666	682	GGATACATTT CTACAGC	eekkddddddddkkee	84	9816	9832	1342
596597	667	683	AGGATACATT TCTACAG	eekkddddddddkkeee	60	9817	9833	1343
596788	667	683	AGGATACATT TCTACAG	eekkddddddddkkee	77	9817	9833	1343
596598	668	684	CAGGATACAT TTCTACA	eekkddddddddkkeee	79	9818	9834	1344
596789	668	684	CAGGATACAT TTCTACA	eekkddddddddkkee	85	9818	9834	1344
596599	672	688	TTATCAGGAT ACATTTC	eekkddddddddkkeee	57	9822	9838	1345
596790	672	688	TTATCAGGAT ACATTTC	eekkddddddddkkee	67	9822	9838	1345

Porcentaje de inhibición del ARNm de SOD-1 mediante gapmeros desoxi, MOE y cEt dirigidos a las SEQ ID NO:1 y/o 2								
N.º ISIS	SEQ ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Sitio de detención	Secuencia	Química	% de inhibición	SEQ ID NO:2 Sitio de inicio	SEQ ID NO:2 Sitio de detención	SEQ ID NO
596600	674	690	GTTTATCAGG ATACATT	eekkddddddddkkeee	85	9824	9840	1346
596791	674	690	GTTTATCAGG ATACATT	eekkddddddddkkee	88	9824	9840	1346
596601	675	691	TGTTTATCAG GATACAT	eekkddddddddkkeee	70	9825	9841	1347
596792	675	691	TGTTTATCAG GATACAT	eekkddddddddkkee	83	9825	9841	1347
596602	676	692	ATGTTTATCA GGATACA	eekkddddddddkkeee	85	9826	9842	1348
596793	676	692	ATGTTTATCA GGATACA	eekkddddddddkkee	81	9826	9842	1348
596603	677	693	AATGTTTATC AGGATAC	eekkddddddddkkeee	89	9827	9843	1349
596794	677	693	AATGTTTATC AGGATAC	eekkddddddddkkee	90	9827	9843	1349
596604	678	694	TAATGTTTAT CAGGATA	eekkddddddddkkeee	90	9828	9844	1350
596795	678	694	TAATGTTTAT CAGGATA	eekkddddddddkkee	85	9828	9844	1350
596605	679	695	TTAATGTTTA TCAGGAT	eekkddddddddkkeee	90	9829	9845	1351
596796	679	695	TTAATGTTTA TCAGGAT	eekkddddddddkkee	92	9829	9845	1351

Ejemplo 5: Inhibicición de SOD-1 humano en células HepG2 por gapmeros desoxi, MOE y cEt

Los oligonucleótidos modificados se diseñaron para dirigirse a un ácido nucleico de SOD-1 y se sometieron a prueba para determinar sus efectos en el ARNm de SOD-1 in vitro. ISIS 333611, un gapmero 5-10-5 MOE, que se describió previamente en el documento WO 2005/040180, se incluyó como punto de referencia.

Los oligonucleótidos modificados se sometieron a prueba en una serie de experimentos que tenían condiciones de cultivo similares. Los resultados de cada experimento se presentan en tablas separadas que se muestran más adelante. Las células HepG2 cultivadas a una densidad de 20.000 células por pocillo se transfectaron utilizando electroporación con oligonucleótido modificado 5.000 nM. Después de un período de tratamiento de aproximadamente 24 horas, el ARN se aisló de las células y los niveles de ARNm de SOD-1 se midieron mediante PCR cuantitativa en tiempo real.

'Se utilizó un conjunto de sonda de cebador RTS3898 humano para medir los niveles de ARNm. Los niveles de ARNm de SOD-1 se ajustaron según el contenido de ARN total, tal como se midió por RIBOGREEN®. Los resultados se presentan como porcentaje de inhibición de SOD-1, en relación con las células de control no tratadas. 'nd' indica que no se midieron los niveles de inhibición.

Los oligonucleótidos modificados de nuevo diseño en las tablas a continuación se diseñaron como los gapmeros desoxi, MOE y cEt. Los gapmeros tienen una longitud de 17 nucleósidos, donde cada nucleósido tiene una modificación de azúcar MOE, una modificación de azúcar cEt o un resto desoxi. La química del azúcar de cada oligonucleótido se denota como en la columna Química, donde 'k' indica un azúcar modificado con cEt; 'd' indica una 2'-desoxirribosa; y 'e' indica un azúcar modificado con 2'-MOE. Los enlaces internucleosídicos en cada gapmero son enlaces fosforotioato. Todos los residuos de citosina en cada gapmero son 5-metilcitosinas. El "sitio de inicio" indica el nucleósido más cercano a la posición 5', al cual se dirige el gapmero en la secuencia génica humana. Cada gapmero enumerado en las tablas a continuación está dirigido al ARNm de SOD-1 humano, designado en esta invención como la SEQ ID NO:1 (n.º de acceso GENBANK NM_000454.4) o la secuencia genómica de SOD-1 humano, designada en esta invención como la SEQ ID NO:2 (n.º de acceso GENBANK NT_011512.10 truncado de los nucleótidos 18693000 a 18704000). 'n/a' indica que el oligonucleótido modificado no se dirige a esa secuencia génica particular con un 100 % de complementariedad.

Tabla 21

Porcentaje de inhibición del ARNm de SOD-1 mediante gapmeros desoxi, MOE y cEt dirigidos a las SEQ ID NO:1 y/o 2								
N.º ISIS	SEQ ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Sitio de detención	Secuencia	Química	% de inhibición	SEQ ID NO:2 Sitio de inicio	SEQ ID NO:2 Sitio de detención	SEQ ID NO
333611	167	186	CCGTCGCCCTT CAGCACGCA	eeeeeddddddddddeeeee	71	973	992	21
596720	167	183	TCGCCCTTCAG CACGCA	eekkddddddddkkeee	53	973	989	966
596911	167	183	TCGCCCTTCAG CACGCA	eekkddddddddkkee	61	973	989	966
596606	681	697	GTTTAATGTTT ATCAGG	eekkddddddddkkeee	87	9831	9847	1352
596797	681	697	GTTTAATGTTT ATCAGG	eekkddddddddkkee	92	9831	9847	1352
596607	683	699	GTGTTTAATGT TTATCA	eekkddddddddkkeee	86	9833	9849	1172
596798	683	699	GTGTTTAATGT TTATCA	eekkddddddddkkee	86	9833	9849	1172
596608	684	700	AGTGTTTAAT GTTTATC	eekkddddddddkkeee	88	9834	9850	1173
596799	684	700	AGTGTTTAAT GTTTATC	eekkddddddddkkee	80	9834	9850	1173
596609	685	701	CAGTGTTTAAT GTTTAT	eekkddddddddkkeee	77	9835	9851	1174
596800	685	701	CAGTGTTTAAT GTTTAT	eekkddddddddkkee	85	9835	9851	1174
596610	686	702	ACAGTGTTTA ATGTTTA	eekkddddddddkkeee	83	9836	9852	1175
596801	686	702	ACAGTGTTTA ATGTTTA	eekkddddddddkkee	84	9836	9852	1175

Porcentaje de inhibición del ARNm de SOD-1 mediante gapmeros desoxi, MOE y cEt dirigidos a las SEQ ID NO:1 y/o 2								
N.º ISIS	SEQ ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Sitio de detención	Secuencia	Química	% de inhibición	SEQ ID NO:2 Sitio de inicio	SEQ ID NO:2 Sitio de detención	SEQ ID NO
596611	690	706	GATTACAGTG TTTAATG	eekkddddddddkkeee	54	9840	9856	1179
596802	690	706	GATTACAGTG TTTAATG	eekkddddddddkkee	61	9840	9856	1179
596612	691	707	AGATTACAGT GTTTAAT	eekkddddddddkkeee	68	9841	9857	1180
596803	691	707	AGATTACAGT GTTTAAT	eekkddddddddkkee	63	9841	9857	1180
596613	697	713	CTTTTAAGATT ACAGTG	eekkddddddddkkeee	62	9847	9863	1353
596804	697	713	CTTTTAAGATT ACAGTG	eekkddddddddkkee	53	9847	9863	1353
596614	699	715	CACTTTTAAG ATTACAG	eekkddddddddkkeee	37	9849	9865	1354
596805	699	715	CACTTTTAAG ATTACAG	eekkddddddddkkee	49	9849	9865	1354
596615	710	726	TCACACAATT ACACTTT	eekkddddddddkkeee	28	9860	9876	1355
596806	710	726	TCACACAATT ACACTTT	eekkddddddddkkee	39	9860	9876	1355
596616	711	727	GTCACACAAT TACACTT	eekkddddddddkkeee	28	9861	9877	1356
596807	711	727	GTCACACAAT TACACTT	eekkddddddddkkee	35	9861	9877	1356
596617	713	729	AAGTCACACA ATTACAC	eekkddddddddkkeee	41	9863	9879	1357
596808	713	729	AAGTCACACA ATTACAC	eekkddddddddkkee	37	9863	9879	1357

Porcentaje de inhibición del ARNm de SOD-1 mediante gapmeros desoxi, MOE y cEt dirigidos a las SEQ ID NO:1 y/o 2								
N.º ISIS	SEQ ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Sitio de detención	Secuencia	Química	% de inhibición	SEQ ID NO:2 Sitio de inicio	SEQ ID NO:2 Sitio de detención	SEQ ID NO
596618	737	753	AGGTACTTTA AAGCAAC	eekkddddddddkkeee	35	9887	9903	1358
596809	737	753	AGGTACTTTA AAGCAAC	eekkddddddddkkee	42	9887	9903	1358
596619	739	755	ACAGGTACTT TAAAGCA	eekkddddddddkkeee	14	9889	9905	1359
596810	739	755	ACAGGTACTT TAAAGCA	eekkddddddddkkee	20	9889	9905	1359
596620	740	756	TACAGGTACT TTAAAGC	eekkddddddddkkeee	23	9890	9906	1360
596811	740	756	TACAGGTACT TTAAAGC	eekkddddddddkkee	26	9890	9906	1360
596621	741	757	CTACAGGTAC TTTAAAG	eekkddddddddkkeee	2	9891	9907	1361
596812	741	757	CTACAGGTAC TTTAAAG	eekkddddddddkkee	16	9891	9907	1361
596622	743	759	CACTACAGGT ACTTTAA	eekkddddddddkkeee	27	9893	9909	1362
596813	743	759	CACTACAGGT ACTTTAA	eekkddddddddkkee	38	9893	9909	1362
596623	744	760	TCACTACAGG TACTTTA	eekkddddddddkkeee	27	9894	9910	1363
596814	744	760	TCACTACAGG TACTTTA	eekkddddddddkkee	35	9894	9910	1363
596624	745	761	CTCACTACAG GTACTTT	eekkddddddddkkeee	40	9895	9911	1364
596815	745	761	CTCACTACAG GTACTTT	eekkddddddddkkee	54	9895	9911	1364

Porcentaje de inhibición del ARNm de SOD-1 mediante gapmeros desoxi, MOE y cEt dirigidos a las SEQ ID NO:1 y/o 2								
N.º ISIS	SEQ ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Sitio de detención	Secuencia	Química	% de inhibición	SEQ ID NO:2 Sitio de inicio	SEQ ID NO:2 Sitio de detención	SEQ ID NO
596625	746	762	TCTCACTACA GGTACTT	eekkddddddddkkeee	42	9896	9912	1365
596816	746	762	TCTCACTACA GGTACTT	eekkddddddddkkee	46	9896	9912	1365
596626	747	763	TTCTCACTACA GGTACT	eekkddddddddkkeee	26	9897	9913	1366
596817	747	763	TTCTCACTACA GGTACT	eekkddddddddkkee	37	9897	9913	1366
596627	748	764	TTTCTCACTAC AGGTAC	eekkddddddddkkeee	35	9898	9914	1367
596818	748	764	TTTCTCACTAC AGGTAC	eekkddddddddkkee	45	9898	9914	1367
596628	749	765	GTTTCTCACTA CAGGTA	eekkddddddddkkeee	25	9899	9915	1368
596819	749	765	GTTTCTCACTA CAGGTA	eekkddddddddkkee	38	9899	9915	1368
596629	750	766	AGTTTCTCACT ACAGGT	eekkddddddddkkeee	33	9900	9916	1369
596820	750	766	AGTTTCTCACT ACAGGT	eekkddddddddkkee	50	9900	9916	1369
596630	751	767	CAGTTTCTCAC TACAGG	eekkddddddddkkeee	38	9901	9917	1370
596821	751	767	CAGTTTCTCAC TACAGG	eekkddddddddkkee	38	9901	9917	1370
596631	752	768	TCAGTTTCTCA CTACAG	eekkddddddddkkeee	25	9902	9918	1371

Porcentaje de inhibición del ARNm de SOD-1 mediante gapmeros desoxi, MOE y cEt dirigidos a las SEQ ID NO:1 y/o 2								
N.º ISIS	SEQ ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Sitio de detención	Secuencia	Química	% de inhibición	SEQ ID NO:2 Sitio de inicio	SEQ ID NO:2 Sitio de detención	SEQ ID NO
596822	752	768	TCAGTTTCTCA CTACAG	eekkddddddddkkee	43	9902	9918	1371
596632	753	769	ATCAGTTTCTC ACTACA	eekkddddddddkkeee	31	9903	9919	1372
596823	753	769	ATCAGTTTCTC ACTACA	eekkddddddddkkee	44	9903	9919	1372
596633	754	770	AATCAGTTTCT CACTAC	eekkddddddddkkeee	34	9904	9920	1373
596824	754	770	AATCAGTTTCT CACTAC	eekkddddddddkkee	53	9904	9920	1373
596634	761	777	GATCATAAAT CAGTTTC	eekkddddddddkkeee	34	9911	9927	1374
596825	761	777	GATCATAAAT CAGTTTC	eekkddddddddkkee	38	9911	9927	1374
596635	762	778	TGATCATAAA TCAGTTT	eekkddddddddkkeee	49	9912	9928	1375
596826	762	778	TGATCATAAA TCAGTTT	eekkddddddddkkee	38	9912	9928	1375
596636	763	779	GTGATCATAA ATCAGTT	eekkddddddddkkeee	33	9913	9929	1376
596827	763	779	GTGATCATAA ATCAGTT	eekkddddddddkkee	48	9913	9929	1376
596637	764	780	AGTGATCATA AATCAGT	eekkddddddddkkeee	23	9914	9930	1377
596828	764	780	AGTGATCATA AATCAGT	eekkddddddddkkee	32	9914	9930	1377

Porcentaje de inhibición del ARNm de SOD-1 mediante gapmeros desoxi, MOE y cEt dirigidos a las SEQ ID NO:1 y/o 2								
N.º ISIS	SEQ ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Sitio de detención	Secuencia	Química	% de inhibición	SEQ ID NO:2 Sitio de inicio	SEQ ID NO:2 Sitio de detención	SEQ ID NO
596638	766	782	CAAGTGATCA TAAATCA	eekkddddddddkkeee	47	9916	9932	1378
596829	766	782	CAAGTGATCA TAAATCA	eekkddddddddkkee	29	9916	9932	1378
596639	767	783	CCAAGTGATC ATAAATC	eekkddddddddkkeee	40	9917	9933	1379
596830	767	783	CCAAGTGATC ATAAATC	eekkddddddddkkee	48	9917	9933	1379
596640	768	784	TCCAAGTGAT CATAAAT	eekkddddddddkkeee	42	9918	9934	1380
596831	768	784	TCCAAGTGAT CATAAAT	eekkddddddddkkee	39	9918	9934	1380
596641	770	786	CTTCCAAGTG ATCATAA	eekkddddddddkkeee	40	9920	9936	1381
596832	770	786	CTTCCAAGTG ATCATAA	eekkddddddddkkee	54	9920	9936	1381
596642	771	787	TCTTCCAAGTG ATCATA	eekkddddddddkkeee	33	9921	9937	1382
596833	771	787	TCTTCCAAGTG ATCATA	eekkddddddddkkee	43	9921	9937	1382
596643	772	788	ATCTTCCAAGT GATCAT	eekkddddddddkkeee	38	9922	9938	1184
596834	772	788	ATCTTCCAAGT GATCAT	eekkddddddddkkee	38	9922	9938	1184

Tabla 22

Porcentaje de inhibición del ARNm de SOD-1 mediante gapmeros desoxi, MOE y cEt dirigidos a las SEQ ID NO:1 y/o 2								
N.° ISIS	SEQ ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Sitio de detención	Secuencia	Química	% de inhibición	SEQ ID NO:2 Sitio de inicio	SEQ ID NO:2 Sitio de detención	SEQ ID NO
333611	167	186	CCGTCGCCCT TCAGCACGCA	eeeeeddddddddddeeeee	62	973	992	21
596720	167	183	TCGCCCTTCA GCACGCA	eekkddddddddkkeee	53	973	989	966
596911	167	183	TCGCCCTTCA GCACGCA	eekkddddddddkkee	58	973	989	966
596644	773	789	AATCTTCCAA GTGATCA	eekkddddddddkkeee	19	9923	9939	1185
596835	773	789	AATCTTCCAA GTGATCA	eekkddddddddkkee	38	9923	9939	1185
596645	774	790	AAATCTTCCA AGTGATC	eekkddddddddkkeee	46	9924	9940	1186
596836	774	790	AAATCTTCCA AGTGATC	eekkddddddddkkee	48	9924	9940	1186
596646	782	798	AACTATACAA ATCTTCC	eekkddddddddkkeee	60	9932	9948	1193
596837	782	798	AACTATACAA ATCTTCC	eekkddddddddkkee	63	9932	9948	1193
596647	783	799	AAACTATACA AATCTTC	eekkddddddddkkeee	55	9933	9949	1194
596838	783	799	AAACTATACA AATCTTC	eekkddddddddkkee	55	9933	9949	1194
596648	806	822	AGACATTTTA ACTGAGT	eekkddddddddkkeee	46	9956	9972	1383
596839	806	822	AGACATTTTA ACTGAGT	eekkddddddddkkee	53	9956	9972	1383

Porcentaje de inhibición del ARNm de SOD-1 mediante gapmeros desoxi, MOE y cEt dirigidos a las SEQ ID NO:1 y/o 2

N.º ISIS	SEQ ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Sitio de detención	Secuencia	Química	% de inhibición	SEQ ID NO:2 Sitio de inicio	SEQ ID NO:2 Sitio de detención	SEQ ID NO
596649	817	833	GTCATTGAAA CAGACAT	eekkddddddddkkeee	2	9967	9983	1201
596840	817	833	GTCATTGAAA CAGACAT	eekkddddddddkkee	15	9967	9983	1201
596650	819	835	AGGTCATTGA AACAGAC	eekkddddddddkkeee	40	9969	9985	1203
596841	819	835	AGGTCATTGA AACAGAC	eekkddddddddkkee	44	9969	9985	1203
596651	822	838	TACAGGTCAT TGAAACA	eekkddddddddkkeee	26	9972	9988	1206
596842	822	838	TACAGGTCAT TGAAACA	eekkddddddddkkee	38	9972	9988	1206
596652	823	839	ATACAGGTCA TTGAAAC	eekkddddddddkkeee	33	9973	9989	1207
596843	823	839	ATACAGGTCA TTGAAAC	eekkddddddddkkee	22	9973	9989	1207
596653	825	841	AAATACAGGT CATTGAA	eekkddddddddkkeee	28	9975	9991	1209
596844	825	841	AAATACAGGT CATTGAA	eekkddddddddkkee	47	9975	9991	1209
596654	827	843	CAAAATACAG GTCATTG	eekkddddddddkkeee	44	9977	9993	1211
596845	827	843	CAAAATACAG GTCATTG	eekkddddddddkkee	56	9977	9993	1211
596655	830	846	TGGCAAAATA CAGGTCA	eekkddddddddkkeee	33	9980	9996	1214

Porcentaje de inhibición del ARNm de SOD-1 mediante gapmeros desoxi, MOE y cEt dirigidos a las SEQ ID NO:1 y/o 2								
N.º ISIS	SEQ ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Sitio de detención	Secuencia	Química	% de inhibición	SEQ ID NO:2 Sitio de inicio	SEQ ID NO:2 Sitio de detención	SEQ ID NO
596846	830	846	TGGCAAAATA CAGGTCA	eekkddddddddkkee	43	9980	9996	1214
596656	831	847	CTGGCAAAAT ACAGGTC	eekkddddddddkkeee	25	9981	9997	1215
596847	831	847	CTGGCAAAAT ACAGGTC	eekkddddddddkkee	53	9981	9997	1215
596657	833	849	GTCTGGCAAA ATACAGG	eekkddddddddkkeee	30	9983	9999	1217
596848	833	849	GTCTGGCAAA ATACAGG	eekkddddddddkkee	38	9983	9999	1217
596658	836	852	TAAGTCTGGC AAAATAC	eekkddddddddkkeee	24	9986	10002	1220
596849	836	852	TAAGTCTGGC AAAATAC	eekkddddddddkkee	46	9986	10002	1220
596659	837	853	TTAAGTCTGG CAAAATA	eekkddddddddkkeee	27	9987	10003	1221
596850	837	853	TTAAGTCTGG CAAAATA	eekkddddddddkkee	42	9987	10003	1221
596660	840	856	GATTTAAGTC TGGCAAA	eekkddddddddkkeee	19	9990	10006	1384
596851	840	856	GATTTAAGTC TGGCAAA	eekkddddddddkkee	35	9990	10006	1384
596661	841	857	TGATTTAAGT CTGGCAA	eekkddddddddkkeee	52	9991	10007	1385
596852	841	857	TGATTTAAGT CTGGCAA	eekkddddddddkkee	52	9991	10007	1385
596662	842	858	GTGATTTAAG TCTGGCA	eekkddddddddkkeee	54	9992	10008	1386

Porcentaje de inhibición del ARNm de SOD-1 mediante gapmeros desoxi, MOE y cEt dirigidos a las SEQ ID NO:1 y/o 2								
N.º ISIS	SEQ ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Sitio de detención	Secuencia	Química	% de inhibición	SEQ ID NO:2 Sitio de inicio	SEQ ID NO:2 Sitio de detención	SEQ ID NO
596853	842	858	GTGATTTAAG TCTGGCA	eekkddddddddkkee	69	9992	10008	1386
596663	843	859	TGTGATTTAA GTCTGGC	eekkddddddddkkeee	45	9993	10009	1387
596854	843	859	TGTGATTTAA GTCTGGC	eekkddddddddkkee	58	9993	10009	1387
596664	844	860	CTGTGATTTA AGTCTGG	eekkddddddddkkeee	n.d.	9994	10010	1388
596855	844	860	CTGTGATTTA AGTCTGG	eekkddddddddkkee	61	9994	10010	1388
596665	845	861	TCTGTGATTT AAGTCTG	eekkddddddddkkeee	49	9995	10011	1389
596856	845	861	TCTGTGATTT AAGTCTG	eekkddddddddkkee	49	9995	10011	1389
596666	846	862	ATCTGTGATT TAAGTCT	eekkddddddddkkeee	35	9996	10012	1390
596857	846	862	ATCTGTGATT TAAGTCT	eekkddddddddkkee	37	9996	10012	1390
596667	847	863	CATCTGTGAT TTAAGTC	eekkddddddddkkeee	42	9997	10013	1391
596858	847	863	CATCTGTGAT TTAAGTC	eekkddddddddkkee	48	9997	10013	1391
596668	848	864	CCATCTGTGA TTTAAGT	eekkddddddddkkeee	46	9998	10014	1392
596859	848	864	CCATCTGTGA TTTAAGT	eekkddddddddkkee	47	9998	10014	1392

Porcentaje de inhibición del ARNm de SOD-1 mediante gapmeros desoxi, MOE y cEt dirigidos a las SEQ ID NO:1 y/o 2								
N.º ISIS	SEQ ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Sitio de detención	Secuencia	Química	% de inhibición	SEQ ID NO:2 Sitio de inicio	SEQ ID NO:2 Sitio de detención	SEQ ID NO
596669	849	865	CCCATCTGTG ATTTAAG	eekkddddddddkkeee	49	9999	10015	1393
596860	849	865	CCCATCTGTG ATTTAAG	eekkddddddddkkee	49	9999	10015	1393
596670	850	866	ACCCATCTGT GATTTAA	eekkddddddddkkeee	33	10000	10016	1394
596861	850	866	ACCCATCTGT GATTTAA	eekkddddddddkkee	44	10000	10016	1394
596671	851	867	TACCCATCTG TGATTTA	eekkddddddddkkeee	29	10001	10017	1395
596862	851	867	TACCCATCTG TGATTTA	eekkddddddddkkee	45	10001	10017	1395
596672	854	870	TAATACCCAT CTGTGAT	eekkddddddddkkeee	25	10004	10020	1223
596863	854	870	TAATACCCAT CTGTGAT	eekkddddddddkkee	28	10004	10020	1223
596673	855	871	TTAATACCCA TCTGTGA	eekkddddddddkkeee	28	10005	10021	1224
596864	855	871	TTAATACCCA TCTGTGA	eekkddddddddkkee	26	10005	10021	1224
596674	858	874	AGTTTAATAC CCATCTG	eekkddddddddkkeee	29	10008	10024	1227
596865	858	874	AGTTTAATAC CCATCTG	eekkddddddddkkee	43	10008	10024	1227
596675	859	875	AAGTTTAATA CCCATCT	eekkddddddddkkeee	54	10009	10025	1228
596866	859	875	AAGTTTAATA CCCATCT	eekkddddddddkkee	59	10009	10025	1228

Porcentaje de inhibición del ARNm de SOD-1 mediante gapmeros desoxi, MOE y cEt dirigidos a las SEQ ID NO:1 y/o 2								
N.° ISIS	SEQ ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Sitio de detención	Secuencia	Química	% de inhibición	SEQ ID NO:2 Sitio de inicio	SEQ ID NO:2 Sitio de detención	SEQ ID NO
596676	860	876	CAAGTTTAAT ACCCATC	eekkddddddddkkeee	52	10010	10026	1229
596867	860	876	CAAGTTTAAT ACCCATC	eekkddddddddkkee	62	10010	10026	1229
596677	861	877	ACAAGTTTAA TACCCAT	eekkddddddddkkeee	58	10011	10027	1230
596868	861	877	ACAAGTTTAA TACCCAT	eekkddddddddkkee	61	10011	10027	1230
596678	862	878	GACAAGTTTA ATACCCA	eekkddddddddkkeee	54	10012	10028	1231
596869	862	878	GACAAGTTTA ATACCCA	eekkddddddddkkee	59	10012	10028	1231
596679	863	879	TGACAAGTTT AATACCC	eekkddddddddkkeee	43	10013	10029	1232
596870	863	879	TGACAAGTTT AATACCC	eekkddddddddkkee	52	10013	10029	1232
596680	864	880	CTGACAAGTT TAATACC	eekkddddddddkkeee	30	10014	10030	1233
596871	864	880	CTGACAAGTT TAATACC	eekkddddddddkkee	36	10014	10030	1233
596681	865	881	TCTGACAAGT TTAATAC	eekkddddddddkkeee	33	10015	10031	1234
596872	865	881	TCTGACAAGT TTAATAC	eekkddddddddkkee	20	10015	10031	1234

Tabla 23

Porcentaje de inhibición del ARNm de SOD-1 mediante gapmeros desoxi, MOE y cEt dirigidos a las SEQ ID NO:1 y/o 2								
N.º ISIS	SEQ ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Sitio de detención	Secuencia	Química	% de inhibición	SEQ ID NO:2 Sitio de inicio	SEQ ID NO:2 Sitio de detención	SEQ ID NO
333611	167	186	CCGTCGCCCT TCAGCACGCA	eeeeeddddddddddeeeee	68	973	992	21
596720	167	183	TCGCCCTTCA GCACGCA	eekkddddddddkkeee	64	973	989	966
596911	167	183	TCGCCCTTCA GCACGCA	eekkddddddddkkee	71	973	989	966
596682	884	900	GCTTGAATGA CAAAGAA	eekkddddddddkkeee	24	10034	10050	1396
596873	884	900	GCTTGAATGA CAAAGAA	eekkddddddddkkee	32	10034	10050	1396
596683	885	901	GGCTTGAATG ACAAAGA	eekkddddddddkkeee	54	10035	10051	1397
596874	885	901	GGCTTGAATG ACAAAGA	eekkddddddddkkee	44	10035	10051	1397
596684	889	905	CACAGGCTTG AATGACA	eekkddddddddkkeee	34	10039	10055	1398
596875	889	905	CACAGGCTTG AATGACA	eekkddddddddkkee	47	10039	10055	1398
596685	890	906	TCACAGGCTT GAATGAC	eekkddddddddkkeee	28	10040	10056	1399
596876	890	906	TCACAGGCTT GAATGAC	eekkddddddddkkee	46	10040	10056	1399
596686	891	907	TTCACAGGCT TGAATGA	eekkddddddddkkeee	20	10041	10057	1242
596877	891	907	TTCACAGGCT TGAATGA	eekkddddddddkkee	16	10041	10057	1242

Porcentaje de inhibición del ARNm de SOD-1 mediante gapmeros desoxi, MOE y cEt dirigidos a las SEQ ID NO:1 y/o 2								
N.º ISIS	SEQ ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Sitio de detención	Secuencia	Química	% de inhibición	SEQ ID NO:2 Sitio de inicio	SEQ ID NO:2 Sitio de detención	SEQ ID NO
596687	892	908	ATTCACAGGC TTGAATG	eekkddddddddkkeee	19	10042	10058	1243
596878	892	908	ATTCACAGGC TTGAATG	eekkddddddddkkee	29	10042	10058	1243
596688	893	909	TATTCACAGG CTTGAAT	eekkddddddddkkeee	24	10043	10059	1244
596879	893	909	TATTCACAGG CTTGAAT	eekkddddddddkkee	11	10043	10059	1244
596689	894	910	TTATTCACAG GCTTGAA	eekkddddddddkkeee	26	10044	10060	1245
596880	894	910	TTATTCACAG GCTTGAA	eekkddddddddkkee	30	10044	10060	1245
596690	895	911	TTTATTCACA GGCTTGA	eekkddddddddkkeee	44	10045	10061	1246
596881	895	911	TTTATTCACA GGCTTGA	eekkddddddddkkee	55	10045	10061	1246
596691	896	912	TTTTATTCAC AGGCTTG	eekkddddddddkkeee	43	10046	10062	1247
596882	896	912	TTTTATTCAC AGGCTTG	eekkddddddddkkee	48	10046	10062	1247
596692	899	915	GGTTTTTATT CACAGGC	eekkddddddddkkeee	38	10049	10065	1250
596883	899	915	GGTTTTTATT CACAGGC	eekkddddddddkkee	57	10049	10065	1250
596693	903	919	ACAGGGTTTT TATTCAC	eekkddddddddkkeee	29	10053	10069	1254
596884	903	919	ACAGGGTTTT TATTCAC	eekkddddddddkkee	47	10053	10069	1254

Porcentaje de inhibición del ARNm de SOD-1 mediante gapmeros desoxi, MOE y cEt dirigidos a las SEQ ID NO:1 y/o 2								
N.º ISIS	SEQ ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Sitio de detención	Secuencia	Química	% de inhibición	SEQ ID NO:2 Sitio de inicio	SEQ ID NO:2 Sitio de detención	SEQ ID NO
596694	904	920	TACAGGGTTT TTATTCA	eekkddddddddkkeee	13	10054	10070	1255
596885	904	920	TACAGGGTTT TTATTCA	eekkddddddddkkee	31	10054	10070	1255
596695	907	923	CCATACAGGG TTTTTAT	eekkddddddddkkeee	13	10057	10073	1258
596886	907	923	CCATACAGGG TTTTTAT	eekkddddddddkkee	34	10057	10073	1258
596696	908	924	GCCATACAGG GTTTTTA	eekkddddddddkkeee	13	10058	10074	1259
596887	908	924	GCCATACAGG GTTTTTA	eekkddddddddkkee	26	10058	10074	1259
596697	909	925	TGCCATACAG GGTTTTT	eekkddddddddkkeee	21	10059	10075	1260
596888	909	925	TGCCATACAG GGTTTTT	eekkddddddddkkee	22	10059	10075	1260
596698	910	926	GTGCCATACA GGGTTTT	eekkddddddddkkeee	20	10060	10076	1261
596889	910	926	GTGCCATACA GGGTTTT	eekkddddddddkkee	28	10060	10076	1261
596699	911	927	AGTGCCATAC AGGGTTT	eekkddddddddkkeee	20	10061	10077	1262
596890	911	927	AGTGCCATAC AGGGTTT	eekkddddddddkkee	27	10061	10077	1262
596700	912	928	AAGTGCCATA CAGGGTT	eekkddddddddkkeee	15	10062	10078	1400
596891	912	928	AAGTGCCATA CAGGGTT	eekkddddddddkkee	21	10062	10078	1400

Porcentaje de inhibición del ARNm de SOD-1 mediante gapmeros desoxi, MOE y cEt dirigidos a las SEQ ID NO:1 y/o 2								
N.º ISIS	SEQ ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Sitio de detención	Secuencia	Química	% de inhibición	SEQ ID NO:2 Sitio de inicio	SEQ ID NO:2 Sitio de detención	SEQ ID NO
596701	913	929	TAAGTGCCAT ACAGGGT	eekkddddddddkkeee	26	10063	10079	1401
596892	913	929	TAAGTGCCAT ACAGGGT	eekkddddddddkkee	35	10063	10079	1401
596702	914	930	ATAAGTGCCA TACAGGG	eekkddddddddkkeee	36	10064	10080	1402
596893	914	930	ATAAGTGCCA TACAGGG	eekkddddddddkkee	46	10064	10080	1402
596703	915	931	AATAAGTGCC ATACAGG	eekkddddddddkkeee	40	10065	10081	1403
596894	915	931	AATAAGTGCC ATACAGG	eekkddddddddkkee	36	10065	10081	1403
596704	916	932	TAATAAGTGC CATACAG	eekkddddddddkkeee	22	10066	10082	1404
596895	916	932	TAATAAGTGC CATACAG	eekkddddddddkkee	30	10066	10082	1404
596705	917	933	ATAATAAGTG CCATACA	eekkddddddddkkeee	27	10067	10083	1405
596896	917	933	ATAATAAGTG CCATACA	eekkddddddddkkee	27	10067	10083	1405
596706	918	934	CATAATAAGT GCCATAC	eekkddddddddkkeee	32	10068	10084	1406
596897	918	934	CATAATAAGT GCCATAC	eekkddddddddkkee	34	10068	10084	1406
596707	919	935	TCATAATAAG TGCCATA	eekkddddddddkkeee	28	10069	10085	1407
596898	919	935	TCATAATAAG TGCCATA	eekkddddddddkkee	34	10069	10085	1407

Porcentaje de inhibición del ARNm de SOD-1 mediante gapmeros desoxi, MOE y cEt dirigidos a las SEQ ID NO:1 y/o 2								
N.º ISIS	SEQ ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Sitio de detención	Secuencia	Química	% de inhibición	SEQ ID NO:2 Sitio de inicio	SEQ ID NO:2 Sitio de detención	SEQ ID NO
596708	920	936	CTCATAATAA GTGCCAT	eekkddddddddkkeee	30	10070	10086	1408
596899	920	936	CTCATAATAA GTGCCAT	eekkddddddddkkee	44	10070	10086	1408
596709	921	937	CCTCATAATA AGTGCCA	eekkddddddddkkeee	29	10071	10087	1409
596900	921	937	CCTCATAATA AGTGCCA	eekkddddddddkkee	31	10071	10087	1409
596710	922	938	GCCTCATAAT AAGTGCC	eekkddddddddkkeee	41	10072	10088	1410
596901	922	938	GCCTCATAAT AAGTGCC	eekkddddddddkkee	33	10072	10088	1410
596711	923	939	AGCCTCATAA TAAGTGC	eekkddddddddkkeee	16	10073	10089	1411
596902	923	939	AGCCTCATAA TAAGTGC	eekkddddddddkkee	11	10073	10089	1411
596712	924	940	TAGCCTCATA ATAAGTG	eekkddddddddkkeee	11	10074	10090	1412
596903	924	940	TAGCCTCATA ATAAGTG	eekkddddddddkkee	27	10074	10090	1412
596713	925	941	ATAGCCTCAT AATAAGT	eekkddddddddkkeee	20	10075	10091	1413
596904	925	941	ATAGCCTCAT AATAAGT	eekkddddddddkkee	27	10075	10091	1413
596714	926	942	AATAGCCTCA TAATAAG	eekkddddddddkkeee	20	10076	10092	1414

Porcentaje de inhibición del ARNm de SOD-1 mediante gapmeros desoxi, MOE y cEt dirigidos a las SEQ ID NO:1 y/o 2								
N.º ISIS	SEQ ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Sitio de detención	Secuencia	Química	% de inhibición	SEQ ID NO:2 Sitio de inicio	SEQ ID NO:2 Sitio de detención	SEQ ID NO
596905	926	942	AATAGCCTCA TAATAAG	eekkddddddddkkee	25	10076	10092	1414
596715	931	947	CTTTTAATAG CCTCATA	eekkddddddddkkeee	45	10081	10097	1415
596906	931	947	CTTTTAATAG CCTCATA	eekkddddddddkkee	34	10081	10097	1415
596716	932	948	TCTTTTAATA GCCTCAT	eekkddddddddkkeee	52	10082	10098	1416
596907	932	948	TCTTTTAATA GCCTCAT	eekkddddddddkkee	56	10082	10098	1416
596717	936	952	GGATTCTTTT AATAGCC	eekkddddddddkkeee	14	10086	10102	1417
596908	936	952	GGATTCTTTT AATAGCC	eekkddddddddkkee	19	10086	10102	1417
596718	938	954	TTGGATTCTT TTAATAG	eekkddddddddkkeee	23	10088	10104	1263
596909	938	954	TTGGATTCTT TTAATAG	eekkddddddddkkee	8	10088	10104	1263
596719	949	965	TTAGTTTGAA TTTGGAT	eekkddddddddkkeee	31	10099	10115	1418
596910	949	965	TTAGTTTGAA TTTGGAT	eekkddddddddkkee	16	10099	10115	1418

Ejemplo 6: Inhibición dependiente de la dosis de SOD-1 humano con oligonucleótidos modificados en células HepG2

Los gapmeros de los estudios descritos anteriormente que presentaban una inhibición significativa *in vitro* del ARNm de SOD-1 se seleccionaron y sometieron a prueba con diversas dosis en células HepG2. El compuesto de referencia ISIS 333611 y otros compuestos descritos previamente enel documento WO 2005/040180, incluidos ISIS 146144, 146145, 150445, 150446, 150447, 150454, 150463, 150465, 333606, 333609 y 333611.también se sometieron a prueba.

Los oligonucleótidos modificados se sometieron a prueba en una serie de experimentos que tenían condiciones de cultivo similares. Los resultados de cada experimento se presentan en tablas separadas que se muestran más adelante. Las células se colocaron en placas a una densidad de 20.000 células por pocillo y se transfectaron usando electroporación con concentraciones de 0,813 µM, 1,625 µM, 3,250 µM, 6,500 µM y 13,000 µM de oligonucleótido modificado, como se especifica en las tablas a continuación. Después de un período de tratamiento de aproximadamente 16 horas, el ARN se aisló de las células y los niveles de ARNm de SOD-1 se midieron mediante PCR cuantitativa en tiempo real. Se utilizó un conjunto de sonda de cebador RTS3898 humano para medir los niveles de ARNm. Los niveles de ARNm de SOD-1 se ajustaron según el contenido de ARN total, tal como se midió por RIBOGREEN®. Los resultados se presentan como porcentaje de inhibición de SOD-1, en relación con las células de control no tratadas.

También se presenta la concentración inhibitoria máxima media (CI_{50}) de cada oligonucleótido. Los niveles de ARNm de SOD-1 se redujeron significativamente de una manera dependiente de la dosis en células tratadas con oligonucleótido modificado.

Tabla 24

Inhibición dependiente de la dosis del ARNm de SOD-1						
N.º ISIS	0,813 µM	1,625 µM	3,250 µM	6,500 µM	13,000 µM	CI_{50} (µM)
150445	7	21	44	56	82	4,4
150446	15	32	47	71	87	3,2
150447	26	43	68	81	93	2,0
150463	16	38	51	66	85	3,1
333611	18	39	57	66	79	3,0
393336	18	34	53	69	83	3,1
393343	24	32	53	73	42	5,1
436863	18	42	58	72	89	2,6
590089	28	59	70	82	90	1,5
590090	34	56	76	82	51	1,1
590091	30	44	68	84	88	1,9
590094	16	35	57	73	76	3,0
590113	34	35	57	73	84	2,3

Tabla 25

Inhibición dependiente de la dosis del ARNm de SOD-1						
N.º ISIS	0,813 µM	1,625 µM	3,250 µM	6,500 µM	13,000 µM	CI_{50} (µM)
150465	42	59	77	82	87	1,0
333611	17	26	40	64	82	3,8
378879	14	35	63	72	86	2,8
393371	28	42	57	74	80	2,3
489520	28	44	64	72	84	2,2

Inhibición dependiente de la dosis del ARNm de SOD-1						
N.º ISIS	0,813 µM	1,625 µM	3,250 µM	6,500 µM	13,000 µM	CI_{50} (µM)
590177	53	59	69	85	88	0,7
590178	40	53	71	73	87	1,3
590180	18	42	51	64	73	3,3
590187	34	51	68	80	92	1,6
590188	30	46	61	76	88	2,0
590189	37	49	68	78	88	1,6
590190	38	58	77	84	89	1,1
590191	29	56	71	77	84	1,6
590192	37	59	72	80	87	1,2

Tabla 26

Inhibición dependiente de la dosis del ARNm de SOD-1						
N.º ISIS	0,813 µM	1,625 µM	3,250 µM	6,500 µM	13,000 µM	CI_{50} (µM)
146144	15	58	67	78	64	2,2
146145	31	53	67	81	90	1,6
333606	11	39	62	75	91	2,7
333609	13	37	57	71	85	2,9
333611	14	30	53	68	86	3,2
590250	8	19	47	64	84	3,9
590626	61	72	84	84	87	0,2
592630	24	33	58	70	85	2,7
592631	19	48	59	74	88	2,3
592645	20	31	53	74	89	2,8
592649	14	32	56	69	82	3,2

Tabla 27

Inhibición dependiente de la dosis del ARNm de SOD-1						
N.º ISIS	0,813 µM	1,625 µM	3,250 µM	6,500 µM	13,000 µM	CI_{50} (µM)
150454	13	24	49	69	83	3,5
333611	28	28	53	68	82	3,0
489505	13	24	38	56	81	4,5
489516	25	16	39	61	79	4,3
592652	11	31	52	74	46	5,1
592714	8	25	45	69	82	3,8
592715	18	35	50	70	83	3,1
592762	44	66	74	81	89	0,8
592763	50	68	74	86	95	0,7
592764	26	43	48	76	87	2,5
592766	36	53	66	77	89	1,5
592767	25	31	54	70	79	2,9

Inhibición dependiente de la dosis del ARNm de SOD-1						
N.º ISIS	0,813 µM	1,625 µM	3,250 µM	6,500 µM	13,000 µM	CI_{50} (µM)
592769	35	31	56	73	80	2,5
592771	34	43	58	70	80	2,2

Ejemplo 7: Inhibición dependiente de la dosis de SOD-1 humano con oligonucleótidos modificados en células HepG2

Los gapmeros de los estudios descritos anteriormente que presentaban una inhibición significativa *in vitro* del ARNm de SOD-1 se seleccionaron y sometieron a prueba con diversas dosis en células HepG2. El compuesto de referencia, ISIS 333611, e ISIS 333625, los cuales fueron descritos previamente enel documento WO 2005/040180 también se sometieron a prueba..

Los oligonucleótidos modificados se sometieron a prueba en una serie de experimentos que tenían condiciones de cultivo similares. Los resultados de cada experimento se presentan en tablas separadas que se muestran más adelante. Las células se colocaron en placas a una densidad de 20.000 células por pocillo y se transfectaron usando electroporación con concentraciones de 0,148 µM, 0,444 µM, 1,330 µM, 4,000 µM y 12,000 µM de oligonucleótido modificado, como se especifica en las tablas a continuación. Después de un período de tratamiento de aproximadamente 16 horas, el ARN se aisló de las células y los niveles de ARNm de SOD-1 se midieron mediante PCR cuantitativa en tiempo real. Se utilizaron conjuntos de sondas de cebadores RTS3898 o HTS90 humanos para medir los niveles de ARNm. Los niveles de ARNm de SOD-1 se ajustaron según el contenido de ARN total, tal como se midió por RIBOGREEN®. Los resultados se presentan como porcentaje de inhibición de SOD-1, en relación con las células de control no tratadas.

También se presenta la concentración inhibitoria máxima media (CI_{50}) de cada oligonucleótido. Los niveles de ARNm de SOD-1 se redujeron significativamente de una manera dependiente de la dosis en células tratadas con oligonucleótido modificado.

Tabla 28

Ensayo de respuesta a la dosis con conjunto de sonda de cebador RTS3898						
N.º ISIS	0,148 µM	0,444 µM	1,330 µM	4,000 µM	12,000 µM	CI_{50} (µM)
333611	6	14	29	51	78	3,2
596911	8	12	23	54	74	3,6
596720	7	14	31	55	71	3,4
596800	44	60	75	84	82	0,2
596801	33	49	69	79	83	0,5
596610	16	44	65	78	84	0,8
596799	20	45	64	75	84	0,8
596609	17	54	65	75	81	0,7
596883	13	22	36	45	51	8,6
489523	16	40	62	78	90	0,9
590181	5	17	46	70	89	1,7
436868	10	35	47	69	82	1,4
596768	16	37	62	82	89	0,9
596775	36	50	66	83	89	0,4

Tabla 29

Ensayo de respuesta a la dosis con conjunto de sonda de cebador HTS90						
N.º ISIS	0,148 µM	0,444 µM	1,330 µM	4,000 µM	12,000 µM	CI_{50} (µM)
333625	0	4	17	56	84	3,3
489532	54	70	78	86	96	0,1
590154	0	14	25	56	86	2,7
596173	0	5	25	63	92	2,4
596174	7	12	37	46	84	2,8
596178	2	16	40	68	82	2,1
596179	0	17	41	64	80	2,3
596308	0	5	22	56	80	3,3
596572	18	35	62	83	90	0,9
596589	10	45	61	77	91	0,9
596600	41	56	71	85	92	0,3
596602	14	51	74	86	95	0,6
596789	22	55	69	86	91	0,5
596795	16	43	64	82	93	0,8

Ejemplo 8: Inhibición dependiente de la dosis de SOD-1 humano con oligonucleótidos modificados en células HepG2

Los gapmeros de los estudios descritos anteriormente que presentaban una inhibición significativa *in vitro* del ARNm de SOD-1 se seleccionaron y sometieron a prueba con diversas dosis en células HepG2. El compuesto de referencia, ISIS 333611 y compuestos adicionales, incluidos, ISIS 146143, 150442, 195753, 333607 y 333608, fueron descritos previamente enel documento WO 2005/040180 también se sometieron a prueba.

Los oligonucleótidos modificados se sometieron a prueba en una serie de experimentos que tenían condiciones de cultivo similares. Los resultados de cada experimento se presentan en tablas separadas que se muestran más adelante. Las células se colocaron en placas a una densidad de 20.000 células por pocillo y se transfectaron usando electroporación con concentraciones de 0,1875 µM, 0,7500 µM, 3,0000 µM y 12,0000 µM de oligonucleótido modificado, como se especifica en las tablas a continuación. Después de un período de tratamiento de aproximadamente 16 horas, el ARN se aisló de las células y los niveles de ARNm de SOD-1 se midieron mediante PCR cuantitativa en tiempo real. Se utilizaron conjuntos de sondas de cebadores RTS3898 humanos para medir los niveles de ARNm. Los niveles de ARNm de SOD-1 se ajustaron según el contenido de ARN total, tal como se midió por RIBOGREEN®. Los resultados se presentan como porcentaje de inhibición de SOD-1, en relación con las células de control no tratadas.

También se presenta la concentración inhibitoria máxima media (CI_{50}) de cada oligonucleótido. Los niveles de ARNm de SOD-1 se redujeron significativamente de una manera dependiente de la dosis en células tratadas con oligonucleótido modificado.

Tabla 30

Inhibición dependiente de la dosis del ARNm de SOD-1					
N.º ISIS	0,1875 µM	0,75 µM	3,00 µM	12,00 µM	CI_{50} (µM)
333611	0	27	60	91	2
596572	38	65	87	96	0,3
596583	62	89	95	95	< 0,1
596590	40	79	89	94	0,2
596602	40	75	92	98	0,2

Inhibición dependiente de la dosis del ARNm de SOD-1					
N.º ISIS	0,1875 µM	0,75 µM	3,00 µM	12,00 µM	CI_{50} (µM)
596603	51	79	92	96	0,1
596604	48	78	91	95	0,1
596605	50	86	90	97	0,1
596764	11	67	89	94	0,7
596768	27	49	82	92	0,7
596773	32	62	89	98	0,4
596774	56	89	93	96	< 0,1
596775	31	75	90	97	0,3
596780	24	71	85	98	0,5
596781	30	80	93	97	0,3
596791	38	74	89	95	0,3
596794	43	75	91	97	0,2
596795	28	66	91	98	0,4
596796	43	78	93	98	0,2

Tabla 31

Inhibición dependiente de la dosis del ARNm de SOD-1					
N.º ISIS	0,1875 µM	0,75 µM	3,00 µM	12,00 µM	CI_{50} (µM)
333611	0	15	68	95	2,1
596589	35	70	90	97	0,3
596789	38	71	89	97	0,3
596600	41	73	89	95	0,2
596582	30	71	87	95	0,4
596784	26	68	89	95	0,4
596787	44	67	89	94	0,2
596779	29	71	89	97	0,4
596792	37	63	83	95	0,4
596782	27	61	85	96	0,5
596765	34	59	87	95	0,4
596793	27	65	88	96	0,5
596570	25	60	84	91	0,6
596769	21	64	85	96	0,6
596783	10	57	84	94	0,9
596584	26	67	84	93	0,5
596571	37	71	81	92	0,3
596598	30	62	81	94	0,5
596588	11	64	87	95	0,7

Tabla 32

Inhibición dependiente de la dosis del ARNm de SOD-1					
N.º ISIS	0,1875 µM	0,75 µM	3,00 µM	12,00 µM	CI_{50} (µM)
146143	6	12	51	88	2,5
150442	10	21	39	90	2,5
195753	13	23	48	77	2,8
333607	17	26	59	83	1,9
333608	0	2	28	92	3,7
333611	0	13	52	91	2,4
596573	26	51	77	91	0,8
596577	32	55	78	93	0,6
596591	23	51	74	91	0,8
596592	18	48	66	86	1,1
596593	16	58	78	87	0,8
596596	4	49	72	87	1,3
596761	28	55	74	91	0,7
596762	0	47	75	90	1,3
596763	0	40	78	92	1,5
596766	4	50	68	86	1,3
596785	10	47	77	91	1,1
596786	0	45	75	97	1,3
596788	9	52	81	95	1

Tabla 33

Inhibición dependiente de la dosis del ARNm de SOD-1					
N.º ISIS	0,1875 µM	0,75 µM	3,00 µM	12,00 µM	CI_{50} (µM)
333611	3	22	60	92	2
596302	9	27	59	89	1,9
596308	29	47	82	96	0,7
596309	13	42	75	92	1,1
596310	13	16	48	81	2,8
596313	15	37	70	88	1,3
596314	18	45	74	92	1
596606	55	78	87	93	0,1
596607	44	71	83	84	0,2
596608	46	74	84	81	0,1
596609	30	61	79	87	0,5
596610	39	69	82	86	0,3
596612	16	50	62	77	1,4
596797	67	84	94	96	< 0,1
596798	42	68	86	89	0,2
596799	35	66	83	87	0,4

Inhibición dependiente de la dosis del ARNm de SOD-1					
N.º ISIS	0,1875 µM	0,75 µM	3,00 µM	12,00 µM	CI_{50} (µM)
596800	45	73	84	87	0,2
596801	40	67	86	88	0,3
596803	28	41	63	71	1,4

Tabla 34

Inhibición dependiente de la dosis del ARNm de SOD-1					
N.º ISIS	0,1875 µM	0,75 µM	3,00 µM	12,00 µM	CI_{50} (µM)
333611	0	30	56	69	3,1
590475	19	39	69	88	1,2
590625	19	51	74	85	1,0
590626	42	72	88	90	0,2
590627	16	42	70	84	1,0
590634	45	72	86	92	0,2
590635	39	60	80	90	0,4
590644	44	62	80	86	0,3
590650	34	56	82	93	0,5
590653	52	78	86	85	0,1
590655	35	71	79	82	0,3
596530	25	22	72	79	2,0
596531	8	38	74	96	1,2
596559	15	36	79	95	1,1
596721	14	47	82	97	0,9
596723	12	47	79	94	1,0
596726	24	42	80	94	0,9
596735	7	32	77	96	1,3
596736	25	52	82	97	0,7

Ejemplo 9: Inhibición dependiente de la dosis de SOD-1 humano en células HepG2 por gapmeros con química de la cadena principal mixta

Se diseñaron gapmeros adicionales basados en las secuencias de los oligonucleótidos descritos en los estudios descritos anteriormente. Los oligonucleótidos se diseñaron como 5-10-5 MOE, 5-8-5 MOE y oligonucleótidos desoxi, MOE y cEt. Los gapmeros 5-10-5 MOE tienen una longitud de 20 nucleósidos, donde el segmento de brecha central comprende diez 2'-desoxirribonucleósidos y se encuentra flanqueado por segmentos de ala en la dirección 5' y la dirección 3' que comprenden cinco nucleósidos cada una. Los gapmeros 5-8-5 MOE tienen una longitud de 18 nucleósidos, donde el segmento de brecha central comprende ocho 2'-desoxirribonucleósidos y se encuentra flanqueado por segmentos de ala en la dirección 5' y la dirección 3' que comprenden cinco nucleósidos cada una. Cada nucleósido en el segmento de ala 5' y cada nucleósido en el segmento de ala 3' tiene una modificación 2'-MOE. Los oligonucleótidos desoxi, MOE y cEt tienen una longitud de 16 o 17 nucleósidos donde cada nucleósido tiene una modificación de azúcar MOE, una modificación de azúcar cEt o un resto desoxi. La química del azúcar de cada oligonucleótido se denota como en la columna Química, donde 'k' indica un azúcar modificado con cEt; 'd' indica una 2'-desoxirribosa; y 'e' indica un azúcar modificado con 2'-MOE. Los enlaces internucleosídicos en cada gapmero son enlaces fosfodiéster o fosforotioato. Los enlaces internucleosídicos de cada oligonucleótido se denotan en la columna Química de la cadena principal, donde 'o' indica un enlace fosfodiéster y 's' denota un enlace fosforotioato. Todos los residuos de citosina en cada gapmero son 5-metilcitosinas. El "sitio de inicio" indica el nucleósido más cercano a la posición 5', al cual se dirige el gapmero en la secuencia génica humana. El "sitio de detención" indica el nucleósido

más cercano a la posición 3' al cual se dirige el gapmero en la secuencia génica humana. Cada gapmero enumerado en las tablas a continuación está dirigido al ARNm de SOD-1 humano, designado en esta invención como la SEQ ID NO:1 (n.º de acceso GENBANK NM_000454.4) o la secuencia genómica de SOD-1 humano, designada en esta invención como la SEQ ID NO:2 (n.º de acceso GENBANK NT_011512.10 truncado de los nucleótidos 18693000 a 18704000).

Tabla 35

Oligonucleótidos modificados dirigidos a SOD-1 humano con química de la cadena principal mixta								
N.° ISIS	SEQ ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Sitio de detención	Secuencia	Modificaciones de azúcar	Química de la cadena principal	SEQ ID NO:2 Sitio de inicio	SEQ ID NO:2 Sitio de detención	SEQ ID NO
611458	226	245	ACACCTTCAC TGGTCCATTA	eeeeeddddddddddeeeee	sooosssssssssssooos	4980	4999	23
654335	233	248	CCCACACCTT CACTGG	ekddddddddekekee	sosssssssoooss	4987	5002	1420
611474	234	253	GCTTCCCCAC ACCTTCACTG	eeeeeddddddddddeeeee	sooosssssssssssooos	4988	5007	149
654301	234	251	TTCCCCACAC CTTCACTG	eeeeeddddddddeeeee	sooosssssssssooss	4988	5005	1421
654336	234	249	CCCCACACCT TCACTG	ekddddddddekekee	sosssssssoooss	4988	5003	1422
654302	235	252	CTTCCCCACA CCTTCACT	eeeeeddddddddeeeee	sooosssssssssooss	4989	5006	1423
654319	235	250	TCCCCACACC TTCACT	kekeddddddddekek	sooosssssssssoss	4989	5004	1424
654337	235	250	TCCCCACACC TTCACT	ekddddddddekekee	sosssssssoooss	4989	5004	1424
654303	236	253	GCTTCCCCAC ACCTTCAC	eeeeeddddddddeeeee	sooosssssssssooss	4990	5007	1425
654320	236	251	TTCCCCACAC CTTCAC	kekeddddddddekek	sooosssssssssoss	4990	5005	1426
654321	237	252	CTTCCCCACA CCTTCA	kekeddddddddekek	sooosssssssssoss	4991	5006	1427
611475	321	340	GTGAGGACCT GCACTGGTAC	eeeeeddddddddddeeeee	sooosssssssssssooos	7637	7656	172
611460	588	607	GGCGATCCCA ATTACACCAC	eeeeeddddddddddeeeee	sooosssssssssssooos	9738	9757	47
654304	663	680	ATACATTTCT ACAGCTAG	eeeeeddddddddeeeee	sooosssssssssooss	9813	9830	1429
654305	664	681	GATACATTTC TACAGCTA	eeeeeddddddddeeeee	sooosssssssssooss	9814	9831	1430

Oligonucleótidos modificados dirigidos a SOD-1 humano con química de la cadena principal mixta							
N.º ISIS	SEQ ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Sitio de detención	Secuencia	Modificaciones de azúcar	Química de la cadena principal	SEQ ID NO:2 Sitio de inicio	SEQ ID NO:2 Sitio de detención	SEQ ID NO
654340	664	679	TACATTTCTA CAGCTA	ekddddddddekekee	sosssssssooooss	9814	9829	1431
611492	665	684	CAGGATACAT TTCTACAGCT	eeeeeddddddddddeeeee	soooossssssssssooos	9815	9834	725
654306	665	682	GGATACATTT CTACAGCT	eeeeeddddddddeeeee	soooossssssssooss	9815	9832	1432
654323	665	680	ATACATTTCT ACAGCT	kekeddddddddekek	soooossssssssoss	9815	9830	1433
654341	665	680	ATACATTTCT ACAGCT	ekddddddddekekee	sosssssssooooss	9815	9830	1433
611500	666	685	TCAGGATACA TTTCTACAGC	eeeeeddddddddddeeeee	soooossssssssssooos	9816	9835	823
612941	666	682	GGATACATTT CTACAGC	eekkddddddddkkee	soooossssssssoss	9816	9832	1342
654307	666	683	AGGATACATT TCTACAGC	eeeeeddddddddeeeee	soooossssssssooss	9816	9833	1434
654324	666	681	GATACATTTC TACAGC	kekeddddddddekek	soooossssssssoss	9816	9831	1435
654342	666	681	GATACATTTC TACAGC	ekddddddddekekee	sosssssssooooss	9816	9831	1435
654308	667	684	CAGGATACAT TTCTACAG	eeeeeddddddddeeeee	soooossssssssooss	9817	9834	1436
612925	676	692	ATGTTTATCA GGATACA	eekkddddddddkkeee	soooossssssssooss	9826	9842	1348
612944	676	692	ATGTTTATCA GGATACA	eekkddddddddkkee	soooossssssssoss	9826	9842	1348
654343	677	692	ATGTTTATCA GGATAC	ekddddddddekekee	sosssssssooooss	9827	9842	1437
612927	678	694	TAATGTTTAT CAGGATA	eekkddddddddkkeee	soooossssssssooss	9828	9844	1350

Oligonucleótidos modificados dirigidos a SOD-1 humano con química de la cadena principal mixta								
N.º ISIS	SEQ ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Sitio de detención	Secuencia	Modificaciones de azúcar	Química de la cadena principal	SEQ ID NO:2 Sitio de inicio	SEQ ID NO:2 Sitio de detención	SEQ ID NO
654309	678	695	TTAATGTTTA TCAGGATA	eeeeeddddddddeeeee	soooosssssssssooss	9828	9845	1438
612928	679	695	TTAATGTTTA TCAGGAT	eekkddddddddkkeee	soossssssssssooss	9829	9845	1351
654310	679	696	TTTAATGTTT ATCAGGAT	eeeeeddddddddeeeee	soooosssssssssooss	9829	9846	1439
654311	680	697	GTTTAATGTT TATCAGGA	eeeeeddddddddeeeee	soooosssssssssooss	9830	9847	1440
654327	680	695	TTAATGTTTA TCAGGA	kekeddddddddekek	soooosssssssoss	9830	9845	1441
654346	680	695	TTAATGTTTA TCAGGA	ekddddddddekekee	sosssssssssooss	9830	9845	1441
611497	681	700	AGTGTTTAAT GTTTATCAGG	eeeeeddddddddddeeeee	soooosssssssssssooos	9831	9850	733
612948	681	697	GTTTAATGTT TATCAGG	eekkddddddddddkkee	soooosssssssssoss	9831	9847	1352
654312	681	698	TGTTTAATGT TTATCAGG	eeeeeddddddddeeeee	soooosssssssssooss	9831	9848	1442
654328	681	696	TTTAATGTTT ATCAGG	kekeddddddddekek	soooosssssssoss	9831	9846	1443
654347	681	696	TTTAATGTTT ATCAGG	ekddddddddekekee	sosssssssssooss	9831	9846	1443
654313	682	699	GTGTTTAATG TTTATCAG	eeeeeddddddddeeeee	soooosssssssssooss	9832	9849	1444
654329	682	697	GTTTAATGTT TATCAG	kekeddddddddekek	soooosssssssoss	9832	9847	1445
654348	682	697	GTTTAATGTT TATCAG	ekddddddddekekee	sosssssssssooss	9832	9847	1445
612949	683	699	GTGTTTAATG TTTATCA	eekkddddddddddkkee	soooosssssssssoss	9833	9849	1172

Oligonucleótidos modificados dirigidos a SOD-1 humano con química de la cadena principal mixta								
N.º ISIS	SEQ ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Sitio de detención	Secuencia	Modificaciones de azúcar	Química de la cadena principal	SEQ ID NO:2 Sitio de inicio	SEQ ID NO:2 Sitio de detención	SEQ ID NO
654314	683	700	AGTGTTTAATGTTTATCA	eeeeeddddddddeeeee	soooossssssssooss	9833	9850	1446
654330	683	698	TGTTTAATGTTTATCA	kekeddddddddekek	sooossssssssoss	9833	9848	1447
612931	684	700	AGTGTTTAATGTTTATC	eekkddddddddkkeee	soossssssssooss	9834	9850	1173
654315	684	701	CAGTGTTTAATGTTTATC	eeeeeddddddddeeeee	sooossssssssooss	9834	9851	1448
654331	684	699	GTGTTTAATGTTTATC	kekeddddddddekek	sooossssssssoss	9834	9849	1449
654350	684	699	GTGTTTAATGTTTATC	ekddddddddekekee	sosssssssssooss	9834	9849	1449
654316	685	702	ACAGTGTTTAATGTTTAT	eeeeeddddddddeeeee	sooossssssssooss	9835	9852	1450
612918	686	702	ACAGTGTTTAATGTTTA	eeekkddddddddkkeee	soossssssssooss	9836	9852	1175
612932	686	702	ACAGTGTTTAATGTTTA	eekkddddddddkkeee	soossssssssooss	9836	9852	1175
654317	686	703	TACAGTGTTTAATGTTTA	eeeeeddddddddeeeee	sooossssssssooss	9836	9853	1451
654333	686	701	CAGTGTTTAATGTTTA	kekeddddddddekek	sooossssssssoss	9836	9851	1452
654352	686	701	CAGTGTTTAATGTTTA	ekddddddddekekee	sosssssssssooss	9836	9851	1452
654318	687	704	TTACAGTGTTTAATGTTT	eeeeeddddddddeeeee	sooossssssssooss	9837	9854	1453
654334	687	702	ACAGTGTTTAATGTTT	kekeddddddddekek	sooossssssssoss	9837	9852	1454

Los oligonucleótidos de nuevo diseño se sometieron a prueba con diversas dosis en células HepG2. Los oligonucleótidos modificados se sometieron a prueba en una serie de experimentos que tenían condiciones de cultivo similares. Los resultados de cada experimento se presentan en tablas separadas que se muestran más adelante. Las células se colocaron en placas a una densidad de 20.000 células por pocillo y se transfectaron usando electroporación con concentraciones de 0,222 µM, 0,667 µM, 2,000 µM y 6,000 µM de oligonucleótido modificado, como se especifica en las tablas a continuación. Después de un período de tratamiento de aproximadamente 16 horas, el ARN se aisló de las células y los niveles de ARNm de SOD-1 se midieron mediante PCR cuantitativa en tiempo real. Se utilizaron conjuntos de sondas de cebadores RTS3898 humanos para medir los niveles de ARNm. Los niveles de ARNm de SOD-1 se ajustaron según el contenido de ARN total, tal como se midió por RIBOGREEN®. Los resultados se presentan como porcentaje de inhibición de SOD-1, en relación con las células de control no tratadas.

También se presenta la concentración inhibitoria máxima media (CI_{50}) de cada oligonucleótido. Los niveles de ARNm de SOD-1 se redujeron significativamente de una manera dependiente de la dosis en células tratadas con oligonucleótido modificado.

Tabla 36

Ensayo de dosis-respuesta					
N.º ISIS	0,222 µM	0,667 µM	2,000 µM	6,000 µM	CI_{50} µM
333611	0	28	53	77	1,9
611458	0	21	50	79	2,0
611460	24	34	55	79	1,3
611474	14	32	55	79	1,5
611475	0	16	35	70	3,0
611492	38	70	88	95	0,3
611497	28	55	80	89	0,6
611500	25	50	73	92	0,7
612918	51	70	74	80	< 0,2
612925	53	73	90	89	< 0,2
612927	64	89	92	94	< 0,2
612928	67	90	94	97	< 0,2
612931	68	76	84	86	< 0,2
612932	61	73	88	91	< 0,2
612941	62	78	91	95	< 0,2
612944	47	71	82	92	0,2
612948	76	90	93	94	< 0,2
612949	58	68	83	96	< 0,2
654301	7	4	17	42	>6,0

Tabla 37

Ensayo de dosis-respuesta					
N.º ISIS	0,222 µM	0,667 µM	2,000 µM	6,000 µM	CI_{50} µM
333611	14	20	35	69	3,0
611458	11	27	36	68	2,9
654302	0	8	38	48	6,2
654303	8	29	46	76	1,9
654304	7	28	54	79	1,7
654305	28	59	73	85	0,6

Ensayo de dosis-respuesta					
N.º ISIS	0,222 µM	0,667 µM	2,000 µM	6,000 µM	CI_{50} µM
654306	38	62	82	94	0,4
654307	9	43	65	86	1,1
654308	14	31	54	84	1,4
654309	0	17	47	72	2,4
654310	10	24	28	53	6,6
654311	45	73	78	87	0,2
654312	14	39	59	77	1,3
654313	20	43	56	81	1,2
654314	33	58	74	86	0,5
654315	21	47	64	84	0,9
654316	19	30	46	70	2,0
654317	13	46	57	70	1,4
654318	17	42	54	76	1,4

Tabla 38

Ensayo de dosis-respuesta					
N.º ISIS	0,222 µM	0,667 µM	2,000 µM	6,000 µM	CI_{50} µM
333611	14	19	50	73	2,1
611458	9	22	39	72	2,5
654319	19	9	31	61	5,1
654320	6	16	20	59	5,9
654321	8	14	51	76	2,1
654323	55	73	89	95	< 0,2
654324	54	78	89	96	< 0,2
654327	53	82	91	96	< 0,2
654328	73	90	93	97	< 0,2
654329	58	78	86	94	< 0,2
654330	42	54	69	86	0,4
654331	53	78	82	90	< 0,2
654333	50	67	81	86	0,2
654334	55	68	78	88	< 0,2
654335	15	31	58	81	1,4
654336	21	36	60	75	1,3
654337	16	34	58	80	1,4
654340	36	69	83	95	0,4
654341	43	58	79	91	0,3

Tabla 39

Ensayo de dosis-respuesta					
N.º ISIS	0,222 µM	0,667 µM	2,00 µM	6,00 µM	CI_{50} µM
333611	0	6	38	64	3,6
611458	3	14	36	63	3,6
654342	40	60	80	93	0,4
654343	64	81	90	94	< 0,2
654346	52	73	84	93	< 0,2
654347	21	38	58	81	1,2
654348	44	63	82	94	0,3
654350	40	63	76	86	0,3
654352	54	79	84	88	< 0,2

Ejemplo 10: Inhibición dependiente de la dosis de SOD-1 humano por gapmeros con química de la cadena principal mixta

Se diseñaron gapmeros adicionales basados en las secuencias de los oligonucleótidos descritos en los estudios descritos anteriormente. Los oligonucleótidos se diseñaron como oligonucleótidos desoxi, MOE y cEt. Los oligonucleótidos desoxi, MOE y cEt tienen una longitud de 16 o 17 nucleósidos donde cada nucleósido tiene una modificación de azúcar MOE, una modificación de azúcar cEt o un resto desoxi. La química del azúcar de cada oligonucleótido se denota como en la columna Química, donde 'k' indica un azúcar modificado con cEt; 'd' indica una 2'-desoxirribosa; y 'e' indica un azúcar modificado con 2'-MOE. Los enlaces internucleosídicos en cada gapmero son enlaces fosfodiéster o fosforotioato. Los enlaces internucleosídicos de cada oligonucleótido se denotan en la columna Química de la cadena principal, donde 'o' indica un enlace fosfodiéster y 's' indica un enlace fosforotioato. Todos los residuos de citosina en cada gapmero son 5-metilcitosinas. El "sitio de inicio" indica el nucleósido más cercano a la posición 5', al cual se dirige el gapmero en la secuencia génica humana. El "sitio de detención" indica el nucleósido más cercano a la posición 3' al cual se dirige el gapmero en la secuencia génica humana. Cada gapmero enumerado en las tablas a continuación está dirigido al ARNm de SOD-1 humano, designado en esta invención como la SEQ ID NO:1 (n.º de acceso GENBANK NM_000454.4) o la secuencia genómica de SOD-1 humano, designada en esta invención como la SEQ ID NO:2 (n.º de acceso GENBANK NT_011512.10 truncado de los nucleótidos 18693000 a 18704000).

Tabla 40

Oligonucleótidos modificados dirigidos a SOD-1 humano con química de la cadena principal mixta								
N.º ISIS	SEQ ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Sitio de detención	Secuencia	Modificaciones de azúcar	Química de la cadena principal	SEQ ID NO:2 Sitio de inicio	SEQ ID NO:2 Sitio de detención	SEQ ID NO
612916	664	680	ATACATTTCTACAGCTA	eeekkddddddkkeee	soosssssssssooss	9814	9830	1170
612947	679	695	TTAATGTTTATCAGGAT	eekkddddddddkkee	sooossssssssoss	9829	9845	1351
654322	664	679	TACATTTCTACAGCTA	kekeddddddddekek	sooossssssssoss	9814	9829	1431
654325	667	682	GGATACATTTCTACAG	kekeddddddddekek	sooossssssssoss	9817	9832	1455
654326	679	694	TAATGTTTATCAGGAT	kekeddddddddekek	sooossssssssoss	9829	9844	1456
654332	685	700	AGTGTTTAATGTTTAT	kekeddddddddekek	sooossssssssoss	9835	9850	1457
654338	662	677	CATTTCTACAGCTAGC	ekddddddddekekee	sosssssssssooss	9812	9827	1458
654339	663	678	ACATTTCTACAGCTAG	ekddddddddekekee	sosssssssssooss	9813	9828	1459
654344	678	693	AATGTTTATCAGGATA	ekddddddddekekee	sosssssssssooss	9828	9843	1460
654345	679	694	TAATGTTTATCAGGAT	ekddddddddekekee	sosssssssssooss	9829	9844	1456
654349	683	698	TGTTTAATGTTTATCA	ekddddddddekekee	sosssssssssooss	9833	9848	1447
654351	685	700	AGTGTTTAATGTTTAT	ekddddddddekekee	sosssssssssooss	9835	9850	1457

Los oligonucleótidos de nuevo diseño se sometieron a prueba con diversas dosis en células A431. Los oligonucleótidos modificados se sometieron a prueba en una serie de experimentos que tenían condiciones de cultivo similares. Los resultados de cada experimento se presentan en tablas separadas que se muestran más adelante. Las células se colocaron en placas a una densidad de 5.000 células por pocillo y se añadieron oligonucleótidos modificados a los medios a concentraciones de 0,12 µM, 0,60 µM, 3,00 µM y 15,00 µM de oligonucleótido modificado para la captación libre por las células, como se especifica en las tablas a continuación. Después de un período de tratamiento de aproximadamente 16 horas, el ARN se aisló de las células y los niveles de ARNm de SOD-1 se midieron mediante PCR cuantitativa en tiempo real. Se utilizaron conjuntos de sondas de cebadores RTS3898 humanos para medir los niveles de ARNm. Los niveles de ARNm de SOD-1 se ajustaron según el contenido de ARN total, tal como se midió por RIBOGREEN®. Los resultados se presentan como porcentaje de inhibición de SOD-1, en relación con las células de control no tratadas.

Tabla 41

Ensayo de dosis-respuesta				
N.º ISIS	0,12 µM	0,60 µM	3,00 µM	15,00 µM
333611	0	7	17	31
611458	5	4	4	10
612916	4	13	26	37
612918	12	26	45	47
612944	1	4	21	29
612947	12	48	54	72
654305	7	15	39	52
654306	0	25	29	50
654313	1	15	36	50
654314	2	35	52	67
654321	0	8	8	18
654322	0	13	36	59
654329	7	7	41	66
654330	6	14	15	32
654337	0	0	7	21
654338	3	3	2	11
654345	1	9	22	46
654346	0	7	21	46

Tabla 42

Ensayo de dosis-respuesta				
N.º ISIS	0,12 µM	0,60 µM	3,00 µM	15,00 µM
333611	0	0	0	2
611460	0	0	0	30
611474	0	0	11	0
612925	2	4	12	52
612927	0	38	54	68
612948	25	69	89	95
612949	22	57	73	84
654307	42	23	26	45
654308	2	31	9	18

Ensayo de dosis-respuesta				
N.º ISIS	0,12 µM	0,60 µM	3,00 µM	15,00 µM
654315	0	8	39	52
654316	0	18	26	45
654323	15	14	16	52
654324	12	22	21	34
654331	7	35	66	78
654332	2	31	47	61
654339	1	27	32	47
654340	37	0	22	12
654347	20	5	12	33
654348	2	19	33	62

Tabla 43

Ensayo de dosis-respuesta				
N.º ISIS	0,12 µM	0,60 µM	3,00 µM	15,00 µM
333611	0	0	0	1
611475	0	17	0	16
611492	13	24	41	62
612928	12	36	49	72
612931	31	68	83	86
654301	2	0	0	9
654302	0	8	3	0
654309	18	7	11	9
654310	13	19	22	7
654317	3	0	1	20
654318	4	0	33	17
654325	0	0	0	14
654326	0	15	17	48
654333	19	18	36	55
654334	0	0	0	6
654341	0	9	0	25
654342	0	0	0	18
654349	0	13	31	49
654350	10	32	66	79

Tabla 44

Ensayo de dosis-respuesta				
N.º ISIS	0,12 µM	0,60 µM	3,00 µM	15,00 µM
333611	5	0	7	3
611497	16	49	60	75
611500	9	8	21	49

Ensayo de dosis-respuesta				
N.º ISIS	0,12 µM	0,60 µM	3,00 µM	15,00 µM
612932	17	8	26	37
612941	4	12	36	51
654303	0	1	0	5
654304	9	10	27	43
654311	15	51	68	84
654312	6	26	29	33
654319	3	44	2	8
654320	4	12	5	12
654327	3	45	65	81
654328	15	44	73	85
654335	2	0	0	12
654336	0	0	0	0
654343	0	7	26	59
654344	10	30	51	72
654351	10	22	48	77
654352	8	26	57	76

Ejemplo 11: Inhibición dependiente de la dosis de SOD-1 humano por gapmeros con química de la cadena principal mixta

Se diseñaron gapmeros adicionales basados en las secuencias de los oligonucleótidos descritos en los estudios descritos anteriormente. Los oligonucleótidos se diseñaron como gapmeros 5-10-5 MOE, gapmeros 4-8-5 MOE, gapmeros 5-8-5 MOE, gapmeros 5-8-7 MOE, gapmeros 6-8-6 MOE, gapmeros 6-9-5 MOE u oligonucleótidos desoxi, MOE y cEt.

Los gapmeros 5-10-5 MOE tienen una longitud de 20 nucleósidos, donde el segmento de brecha central comprende diez 2'-desoxinucleósidos y se encuentra flanqueado por segmentos de ala en la dirección 5' y la dirección 3' que comprenden cinco nucleósidos cada una. Los gapmeros 4-8-5 MOE tienen una longitud de 17 nucleósidos, donde el segmento de brecha central comprende ocho 2'-desoxirribonucleósidos y se encuentra flanqueado por segmentos de ala en la dirección 5' y la dirección 3' que comprenden cuatro y cinco nucleósidos respectivamente. Los gapmeros 5-8-5 MOE tienen una longitud de 18 nucleósidos, donde el segmento de brecha central comprende ocho 2'-desoxinucleósidos y se encuentra flanqueado por segmentos de ala en la dirección 5' y la dirección 3' que comprenden cinco nucleósidos cada una. Los gapmeros 5-8-7 MOE tienen una longitud de 20 nucleósidos, donde el segmento de brecha central comprende ocho 2'-desoxinucleósidos y se encuentra flanqueado por segmentos de ala en la dirección 5' y la dirección 3' que comprenden cinco y siete nucleósidos respectivamente. Los gapmeros 6-8-6 MOE tienen una longitud de 20 nucleósidos, donde el segmento de brecha central comprende ocho 2'-desoxinucleósidos y se encuentra flanqueado por segmentos de ala en la dirección 5' y la dirección 3' que comprenden seis nucleósidos cada una. Los gapmeros 6-9-5 MOE tienen una longitud de 20 nucleósidos, donde el segmento de brecha central comprende nueve 2'-desoxinucleósidos y se encuentra flanqueado por segmentos de ala en la dirección 5' y la dirección 3' que comprenden seis y cinco nucleósidos respectivamente. Cada nucleósido en el segmento de ala 5' y cada nucleósido en el segmento de ala 3' tiene una modificación 2'-MOE.

Los oligonucleótidos desoxi, MOE y cEt tienen una longitud de 17 nucleósidos donde cada nucleósido tienen una modificación de azúcar MOE, una modificación de azúcar cEt o un resto desoxi. La química del azúcar de cada oligonucleótido se denota como en la columna Química, donde 'k' indica un azúcar modificado con cEt; 'd' indica una 2'-desoxirribosa; y 'e' indica un azúcar modificado con 2'-MOE.

Los enlaces internucleosídicos en cada gapmero son enlaces fosfodiéster o fosforotioato. Los enlaces internucleosídicos de cada oligonucleótido se denotan en la columna Química de la cadena principal, donde 'o' indica un enlace fosfodiéster y 's' indica un enlace fosforotioato. Todos los residuos de citosina en cada gapmero son 5-

metilcitosinas. El "sitio de inicio" indica el nucleósido más cercano a la posición 5', al cual se dirige el gapmero en la secuencia génica humana. El "sitio de detención" indica el nucleósido más cercano a la posición 3' al cual se dirige el gapmero en la secuencia génica humana. Cada gapmero enumerado en las tablas a continuación está dirigido al ARNm de SOD-1 humano, designado en esta invención como la SEQ ID NO:1 (n.º de acceso GENBANK NM_000454.4) o la secuencia genómica de SOD-1 humano, designada en esta invención como la SEQ ID NO:2 (n.º de acceso GENBANK NT_011512.10 truncado de los nucleótidos 18693000 a 18704000).

Tabla 45

Oligonucleótidos modificados dirigidos a SOD-1 humano con química de la cadena principal mixta									
N.° ISIS	SEQ ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Sitio de detención	Secuencia	Motivo	Modificaciones de azúcar	Química de la cadena principal	SEQ ID NO:2 Sitio de inicio	SEQ ID NO:2 Sitio de detención	SEQ ID NO
666846	665	684	CAGGATACAT TTCTACAGCT	5-10-5 MOE	eeeeeddddddddddeeeee	soooossssssssssooss	9815	9834	725
666849	665	684	CAGGATACAT TTCTACAGCT	5-10-5 MOE	eeeeeddddddddddeeeee	sooossssssssssooss	9815	9834	725
666853	665	684	CAGGATACAT TTCTACAGCT	5-10-5 MOE	eeeeeddddddddddeeeee	sosossssssssssosos	9815	9834	725
666859	679	695	TTAATGTTTA TCAGGAT	Desoxi, MOE y cEt	eeeeddddddddkkeee	soossssssssooss	9829	9845	1351
666861	679	695	TTAATGTTTA TCAGGAT	Desoxi, MOE y cEt	ekekddddddddeeeee	soossssssssooss	9829	9845	1351
666867	684	700	AGTGTTTAAT GTTTATC	Desoxi, MOE y cEt	eekkddddddddeeeee	soossssssssooss	9834	9850	1173
666869	684	700	AGTGTTTAAT GTTTATC	Desoxi, MOE y cEt	ekekddddddddkekee	soossssssssooss	9834	9850	1173
666870	684	700	AGTGTTTAAT GTTTATC	Desoxi, MOE y cEt	ekekddddddddeeeee	soossssssssooss	9834	9850	1173
666919	666	682	GGATACATTT CTACAGC	Desoxi, MOE y cEt	eeeeddddddddkkee	sooossssssssoss	9816	9832	1342
666921	666	682	GGATACATTT CTACAGC	Desoxi, MOE y cEt	eeeeeddddddddkkee	sooossssssssoss	9816	9832	1342
666922	666	682	GGATACATTT CTACAGC	Desoxi, MOE y cEt	eeeekddddddddkeee	sooossssssssoss	9816	9832	1342
684059	676	692	ATGTTTATCA GGATACA	Desoxi, MOE y cEt	eeekddddddddkeeee	soossssssssooss	9826	9842	1348
684064	676	692	ATGTTTATCA GGATACA	Desoxi, MOE y cEt	eeeeddddddddkekee	soossssssssooss	9826	9842	1348
684068	676	692	ATGTTTATCA GGATACA	4-8-5 MOE	eeeeddddddddeeeee	soossssssssooss	9826	9842	1348

Oligonucleótidos modificados dirigidos a SOD-1 humano con química de la cadena principal mixta								
N.º ISIS	SEQ ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Sitio de detención	Secuencia	Motivo	Modificaciones de azúcar	Química de la cadena principal	SEQ ID NO:2 Sitio de inicio	SEQ ID NO:2 Sitio de detención	SEQ ID NO
684087	590	607	GGCGATCCCA ATTACACC	5-8-5 MOE	eeeeeddddddddeeeee	soooossssssssooss	9740	9757	613
684088	167	184	GTCGCCCTTC AGCACGCA	5-8-5 MOE	eeeeeddddddddeeeee	soooossssssssooss	973	990	1419
684095	167	186	CCGTCGCCCT TCAGCACGCA	5-10-5 MOE	eeeeeddddddddddeeeee	soooossssssssssooss	973	992	21
684097	167	186	CCGTCGCCCT TCAGCACGCA	5-8-7 MOE	eeeeeddddddddeeeeeee	soooossssssssooooss	973	992	21
684101	588	607	GGCGATCCCA ATTACACCAC	6-8-6 MOE	eeeeeddddddddeeeeee	soooossssssssooooss	9738	9757	47
684102	588	607	GGCGATCCCA ATTACACCAC	5-8-7 MOE	eeeeeddddddddeeeeeee	soooossssssssooooss	9738	9757	47
684104	588	607	GGCGATCCCA ATTACACCAC	6-9-5 MOE	eeeeeeddddddddeeeee	soooossssssssssooss	9738	9757	47

Los oligonucleótidos de nuevo diseño se sometieron a prueba con diversas dosis en células A431. Los oligonucleótidos modificados se sometieron a prueba en una serie de experimentos que tenían condiciones de cultivo similares. Los resultados de cada experimento se presentan en tablas separadas que se muestran más adelante. Las células se colocaron en placas a una densidad de 5.000 células por pocillo y se añadieron oligonucleótidos modificados a los medios a concentraciones de 0,062 µM, 0,185 µM, 0,556 µM, 1,667 µM, 5,000 µM y 15,000 µM de oligonucleótido modificado para la captación libre por las células, como se especifica en las tablas a continuación. Después de un período de tratamiento de aproximadamente 16 horas, el ARN se aisló de las células y los niveles de ARNm de SOD-1 se midieron mediante PCR cuantitativa en tiempo real. Se utilizaron conjuntos de sondas de cebadores RTS3898 humanos para medir los niveles de ARNm. Los niveles de ARNm de SOD-1 se ajustaron según el contenido de ARN total, tal como se midió por RIBOGREEN®. Los resultados se presentan como porcentaje de inhibición de SOD-1, en relación con las células de control no tratadas.

Tabla 46

Ensayo de dosis-respuesta							
N.º ISIS	0,062 µM	0,185 µM	0,556 µM	1,667 µM	5,000 µM	15,000 µM	CI_{50} (µM)
666846	18	28	45	70	69	81	0,8
666919	0	1	13	28	42	55	11,0
666849	33	29	52	62	74	82	0,6
666921	2	4	15	19	37	44	>15
666853	20	29	49	69	76	83	0,7
666922	8	7	30	33	66	59	4,1
666859	26	30	58	64	68	78	0,6
666861	6	21	44	76	68	77	1,1
666867	16	43	65	68	79	83	0,5
666869	52	68	79	88	89	91	< 0,06
666870	24	37	57	77	81	86	0,4

Tabla 47

Ensayo de dosis-respuesta							
N.º ISIS	0,062 µM	0,185 µM	0,556 µM	1,667 µM	5,000 µM	15,000 µM	CI_{50} (µM)
684059	7	18	38	53	68	79	1,5
684102	0	9	0	0	4	0	>15
684064	12	19	29	38	51	61	5,0
684104	0	0	0	0	0	4	>15
684068	0	4	10	33	50	56	8,0
684087	3	1	29	0	0	27	>15
684088	10	11	11	3	4	18	>15
684095	12	13	14	4	7	18	>15
684097	8	4	5	4	3	9	>15
684101	7	0	0	23	6	14	>15

Los oligonucleótidos de nuevo diseño también se sometieron a prueba con diversas dosis en células SH-SY5Y. Los oligonucleótidos modificados se sometieron a prueba en una serie de experimentos que tenían condiciones de cultivo similares. Los resultados de cada experimento se presentan en tablas separadas que se muestran más adelante. Las células se colocaron en placas a una densidad de 20.000 células por pocillo y los oligonucleótidos modificados se transfectaron usando electroporación a concentraciones de 0,062 µM, 0,185 µM, 0,556 µM, 1,667 µM, 5,000 µM y 15,000 µM de oligonucleótido modificado, como se especifica en las tablas a continuación. Después de un período de tratamiento de aproximadamente 16 horas, el ARN se aisló de las células y los niveles de ARNm de SOD-1 se midieron

mediante PCR cuantitativa en tiempo real. Se utilizó un conjunto de sonda de cebador RTS3898 humano para medir los niveles de ARNm. Los niveles de ARNm de SOD-1 se ajustaron según el contenido de ARN total, tal como se midió por RIBOGREEN®. Los resultados se presentan como porcentaje de inhibición de SOD-1, en relación con las células de control no tratadas.

Tabla 48

Ensayo de dosis-respuesta							
N.º ISIS	0,062 µM	0,185 µM	0,556 µM	1,667 µM	5,000 µM	15,000 µM	CI_{50} (µM)
666846	0	17	49	62	83	91	0,9
666919	10	3	23	35	77	78	2,2
666849	10	10	33	61	81	92	1,1
666921	0	0	12	30	56	68	4,8
666853	0	17	39	59	85	82	1,3
666922	9	0	12	33	65	76	3,2
666859	11	44	53	75	77	93	0,5
666861	0	0	34	61	81	90	1,4
666867	33	10	43	61	81	77	0,9
666869	38	49	61	83	81	84	0,2
666870	3	6	48	69	77	87	1,1

Tabla 49

Ensayo de dosis-respuesta							
N.º ISIS	0,062 µM	0,185 µM	0,556 µM	1,667 µM	5,000 µM	15,000 µM	CI_{50} (µM)
684059	4	30	51	68	88	92	0,7
684102	5	2	16	25	36	61	12,0
684064	15	27	52	63	79	92	0,7
684104	0	3	20	38	61	84	2,6
684068	0	4	32	37	61	83	2,3
684087	0	3	21	31	47	66	5,8
684088	13	4	5	40	52	77	3,9
684095	16	5	19	36	68	80	2,4
684097	11	15	9	30	59	76	3,6
684101	0	0	8	23	49	66	6,6

Ejemplo 12: Inhibición de SOD-1 humano en un modelo de rata transgénica

Los gapmeros de los estudios descritos anteriormente, incluido el compuesto de referencia ISIS 333611, que se describió previamente en el documento WO 2005/040180, se sometieron a prueba en un modelo de rata transgénica SOD-1 (Taconic, Cat n.º 2148-F y 2148-M). Estas ratas hemizigotas expresan SOD-1 humano mutante en la médula espinal.

Se diseñaron gapmeros adicionales basados en las secuencias de los oligonucleótidos descritos en los estudios descritos anteriormente. Los oligonucleótidos se diseñaron como gapmeros 5-9-5 MOE, gapmeros 5-10-5 MOE u oligonucleótidos desoxi, MOE y cEt. Los gapmeros 5-9-5 MOE tienen una longitud de 19 nucleósidos, donde el segmento de brecha central comprende nueve 2'-desoxirribonucleósidos y se encuentra flanqueado por segmentos de ala en la dirección 5' y la dirección 3' que comprenden cinco nucleósidos cada una. Los gapmeros 5-10-5MOE tienen una longitud de 20 nucleósidos, donde el segmento de brecha central comprende diez 2'-desoxirribonucleósidos y se encuentra flanqueado por segmentos de ala en la dirección 5' y la dirección 3' que comprenden cinco nucleósidos

cada una. Cada nucleósido en el segmento de ala 5' y cada nucleósido en el segmento de ala 3' tiene una modificación 2'-MOE. Los oligonucleótidos desoxi, MOE y cEt tienen una longitud de 17 nucleósidos donde cada nucleósido tiene una modificación de azúcar MOE, una modificación de azúcar cEt o un resto desoxi La química del azúcar de cada oligonucleótido se denota como en la columna Química, donde 'k' indica un azúcar modificado con cEt; 'd' indica una 2'-desoxirribosa; y 'e' indica un azúcar modificado con 2'-MOE. Los enlaces internucleosídicos en cada gapmero son enlaces fosfodiéster o fosforotioato. Los enlaces internucleosídicos de cada oligonucleótido se denota en la columna Química de la cadena principal, donde 'o' indica un enlace fosfodiéster y 's' indica un enlace fosforotioato. Todos los residuos de citosina en cada oligonucleótido son 5-metilcitosinas. El "sitio de inicio" indica el nucleósido más cercano a la posición 5', al cual se dirige el gapmero en la secuencia génica humana. El "sitio de detención" indica el nucleósido más cercano a la posición 3' al cual se dirige el gapmero en la secuencia génica humana. Cada gapmero enumerado en la tabla a continuación está dirigido al ARNm de SOD-1 humano, designado en esta invención como la SEQ ID NO:1 (n.º de acceso GENBANK NM 000454.4) o la secuencia genómica de SOD-1 humano, designada en esta invención como la SEQ ID NO:2 (n.º de acceso GENBANK NT_011512.10 truncado de los nucleótidos 18693000 a 18704000).

Tabla 50

Oligonucleótidos modificados dirigidos a SOD-1 humano con química de la cadena principal mixta									
N.º ISIS	SEQ ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Sitio de detención	Secuencia	Motivo	Modificaciones de azúcar	Química de la cadena principal	SEQ ID NO:2 Sitio de inicio	SEQ ID NO:2 Sitio de detención	SEQ ID NO
383872	167	186	CCGTCGCCCTT CAGCACGCA	5-10-5 MOE	eeeeeddddddddddeeeee	sooosssssssssssooos	973	992	21
611457	165	184	GTCGCCCTTCA GCACGCACA	5-10-5 MOE	eeeeeddddddddddeeeee	sooosssssssssssooos	971	990	54
611464	164	183	TCGCCCTTCAG CACGCACAC	5-10-5 MOE	eeeeeddddddddddeeeee	sooosssssssssssooos	970	989	67
611467	656	675	TTTCTACAGCT AGCAGGATA	5-10-5 MOE	eeeeeddddddddddeeeee	sooosssssssssssooos	9806	9825	272
611468	583	602	TCCCAATTACA CCACAAGCC	5-10-5 MOE	eeeeeddddddddddeeeee	sooosssssssssssooos	9733	9752	227
611472	230	249	CCCCACACCTT CACTGGTCC	5-10-5 MOE	eeeeeddddddddddeeeee	sooosssssssssssooos	4984	5003	145
611473	231	250	TCCCCACACCT TCACTGGTC	5-10-5 MOE	eeeeeddddddddddeeeee	sooosssssssssssooos	4985	5004	146
611478	644	663	GCAGGATAAC AGATGAGTTA	5-10-5 MOE	eeeeeddddddddddeeeee	sooosssssssssssooos	9794	9813	260
611479	645	664	AGCAGGATAA CAGATGAGTT	5-10-5 MOE	eeeeeddddddddddeeeee	sooosssssssssssooos	9795	9814	261
611481	655	674	TTCTACAGCTA GCAGGATAA	5-10-5 MOE	eeeeeddddddddddeeeee	sooosssssssssssooos	9805	9824	271
611484	660	679	TACATTTCTAC AGCTAGCAG	5-10-5 MOE	eeeeeddddddddddeeeee	sooosssssssssssooos	9810	9829	276
611485	661	680	ATACATTTCTA CAGCTAGCA	5-10-5 MOE	eeeeeddddddddddeeeee	sooosssssssssssooos	9811	9830	277
611488	124	143	GCTAGGCCAC GCCGAGGTCC	5-10-5 MOE	eeeeeddddddddddeeeee	sooosssssssssssooos	930	949	593
611490	402	421	GTCAGCAGTCA CATTGCCCA	5-10-5 MOE	eeeeeddddddddddeeeee	sooosssssssssssooos	8457	8476	666
611494	671	690	GTTTATCAGGA TACATTTCT	5-10-5 MOE	eeeeeddddddddddeeeee	sooosssssssssssooos	9821	9840	728

Oligonucleótidos modificados dirigidos a SOD-1 humano con química de la cadena principal mixta									
N.° ISIS	SEQ ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Sitio de detención	Secuencia	Motivo	Modificaciones de azúcar	Química de la cadena principal	SEQ ID NO:2 Sitio de inicio	SEQ ID NO:2 Sitio de detención	SEQ ID NO
611495	673	692	ATGTTTATCAG GATACATTT	5-10-5 MOE	eeeeeddddddddddeeeee	sooosssssssssssooos	9823	9842	729
611498	569	588	CAAGCCAAAC GACTTCCAGC	5-10-5 MOE	eeeeeddddddddddeeeee	sooosssssssssssooos	9719	9738	816
611499	664	683	AGGATACATTT CTACAGCTA	5-10-5 MOE	eeeeeddddddddddeeeee	sooosssssssssssooos	9814	9833	822
612912	621	637	CTCAGACTACA TCCAAG	Desoxi, MOE y cEt	eeekkddddddkkeee	soosssssssssooss	9771	9787	1146
612915	656	672	CTACAGCTAGC AGGATA	Desoxi, MOE y cEt	eeekkddddddkkeee	soo ssssssssssooss	9806	9822	1164
612917	684	700	AGTGTTTAATG TTTATC	Desoxi, MOE y cEt	eeekkddddddkkeee	soosssssssssooss	9834	9850	1173
612919	621	637	CTCAGACTACA TCCAAG	Desoxi, MOE y cEt	eekkddddddddkkeee	soosssssssssooss	9771	9787	1146
612923	656	672	CTACAGCTAGC AGGATA	Desoxi, MOE y cEt	eekkddddddddkkeee	soo ssssssssssooss	9806	9822	1164
612924	674	690	GTTTATCAGGA TACATT	Desoxi, MOE y cEt	eekkddddddddkkeee	soo ssssssssssooss	9824	9840	1346
612934	170	186	CCGTCGCCCTT CAGCAC	Desoxi, MOE y cEt	eekkddddddddkkee	sooosssssssssoss	976	992	969
612935	585	601	CCCAATTACAC CACAAG	Desoxi, MOE y cEt	eekkddddddddkkee	sooosssssssssoss	9735	9751	1114
612940	659	675	TTTCTACAGCT AGCAGG	Desoxi, MOE y cEt	eekkddddddddkkee	sooosssssssssoss	9809	9825	1167
612942	668	684	CAGGATACATT TCTACA	Desoxi, MOE y cEt	eekkddddddddkkee	sooosssssssssoss	9818	9834	1344
612943	674	690	GTTTATCAGGA TACATT	Desoxi, MOE y cEt	eekkddddddddkkee	sooosssssssssoss	9824	9840	1346

Oligonucleótidos modificados dirigidos a SOD-1 humano con química de la cadena principal mixta

N.º ISIS	SEQ ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Sitio de detención	Secuencia	Motivo	Modificaciones de azúcar	Química de la cadena principal	SEQ ID NO:2 Sitio de inicio	SEQ ID NO:2 Sitio de detención	SEQ ID NO
666854	665	681	AGGATACATTCTACAGCT	5-9-5 MOE	eeeeeddddddddeeeee	soooossssssssooss	9815	9831	1428
666855	666	682	CAGGATACATTTCTACAGC	5-9-5 MOE	eeeeeddddddddeeeee	soooossssssssooss	9816	9832	1461
666857	679	695	TTAATGTTTATCAGGAT	Desoxi, MOE y cEt	eeekddddddddkeeee	soossssssssooss	9829	9845	1351
666858	679	695	TTAATGTTTATCAGGAT	Desoxi, MOE y cEt	eekkddddddddeeeee	soossssssssooss	9829	9845	1351
666864	679	695	TTAATGTTTATCAGGAT	Desoxi, MOE y cEt	kekeddddddddeeeee	soossssssssooss	9829	9845	1351
666865	679	695	TTAATGTTTATCAGGAT	Desoxi, MOE y cEt	eeeeddddddddekeke	soossssssssooss	9829	9845	1351
666866	684	700	AGTGTTTAATGTTTATC	Desoxi, MOE y cEt	eeekddddddddkeeee	soossssssssooss	9834	9850	1173
666908	686	702	ACAGTGTTTAATGTTTA	Desoxi, MOE y cEt	eeeekddddddddkeeee	soooossssssssooss	9836	9852	1175
666923	666	682	GGATACATTTCTACAGC	Desoxi, MOE y cEt	eeekddddddddkeeee	soooossssssssooss	9816	9832	1342

Los oligonucleótidos modificados se sometieron a prueba en una serie de experimentos que tenían condiciones de cultivo similares. Los resultados de cada experimento se presentan en tablas separadas que se muestran más adelante. Las ratas fueron inyectadas por vía intratecal con 30 µl de una solución de 16,67 mg/ml de oligonucleótido modificado diluido en PBS (dosis final de 500 µg). Un grupo de control de ratas fue inyectado por vía intratecal con PBS. Se evaluaron los niveles de inhibición de SOD-1 en la médula espinal lumbar, la médula espinal torácica y la médula espinal cervical. Los datos se presentan a continuación e indican que varios oligonucleótidos modificados inhibieron los niveles de SOD-1 humano en este modelo.

Tabla 51

Porcentaje de inhibición de SOD-1 humano en las regiones de la médula espinal de ratas transgénicas					
N.º ISIS	Química	Lumbar	Torácica	Cervical	SEQ ID NO
333611	5-10-5 MOE con química de la cadena principal de fosforotioato	51	51	47	21
383872	5-10-5 MOE con química de la cadena principal mixta	29	36	26	21
611460	5-10-5 MOE con química de la cadena principal mixta	55	53	25	1428
611464	5-10-5 MOE con química de la cadena principal mixta	52	54	26	67
611468	5-10-5 MOE con química de la cadena principal mixta	46	44	19	227
611481	5-10-5 MOE con química de la cadena principal mixta	39	44	33	271

Tabla 52

Porcentaje de inhibición de SOD-1 humano en las regiones de la médula espinal de ratas transgénicas					
N.º ISIS	Química	Lumbar	Torácica	Cervical	SEQ ID NO
611473	5-10-5 MOE con química de la cadena principal mixta	47	42	5	146
611474	5-10-5 MOE con química de la cadena principal mixta	75	65	65	149
611479	5-10-5 MOE con química de la cadena principal mixta	24	13	20	261
611484	5-10-5 MOE con química de la cadena principal mixta	51	31	41	276
611485	5-10-5 MOE con química de la cadena principal mixta	52	40	35	277
611492	5-10-5 MOE con química de la cadena principal mixta	57	44	43	725

Tabla 53

Porcentaje de inhibición de SOD-1 humano en las regiones de la médula espinal de ratas transgénicas					
N.º ISIS	Química	Lumbar	Torácica	Cervical	SEQ ID NO
611472	5-10-5 MOE con química de la cadena principal mixta	0	19	15	145

Porcentaje de inhibición de SOD-1 humano en las regiones de la médula espinal de ratas transgénicas					
N.º ISIS	Química	Lumbar	Torácica	Cervical	SEQ ID NO
611478	5-10-5 MOE con química de la cadena principal mixta	16	33	24	260
611490	5-10-5 MOE con química de la cadena principal mixta	53	55	44	666
611494	5-10-5 MOE con química de la cadena principal mixta	34	39	38	728
611495	5-10-5 MOE con química de la cadena principal mixta	33	19	38	729
611498	5-10-5 MOE con química de la cadena principal mixta	30	43	27	816
611499	5-10-5 MOE con química de la cadena principal mixta	45	56	40	822
611500	5-10-5 MOE con química de la cadena principal mixta	56	58	52	823

Tabla 54

Porcentaje de inhibición de SOD-1 humano en las regiones de la médula espinal de ratas transgénicas					
N.º ISIS	Química	Lumbar	Torácica	Cervical	SEQ ID NO
611457	5-10-5 MOE con química de la cadena principal mixta	56	46	43	54
611467	5-10-5 MOE con química de la cadena principal mixta	21	28	22	272
611488	5-10-5 MOE con química de la cadena principal mixta	14	23	4	593
612917	Desoxi, MOE y cEt con química de la cadena principal mixta	47	55	37	1173
612923	Desoxi, MOE y cEt con química de la cadena principal mixta	53	63	45	1164
612925	Desoxi, MOE y cEt con química de la cadena principal mixta	67	69	63	1348
612928	Desoxi, MOE y cEt con química de la cadena principal mixta	84	85	81	1351

Tabla 55

Porcentaje de inhibición de SOD-1 humano en las regiones de la médula espinal de ratas transgénicas					
N.º ISIS	Química	Lumbar	Torácica	Cervical	SEQ ID NO
612912	Desoxi, MOE y cEt con química de la cadena principal mixta	59	60	48	1146
612919	Desoxi, MOE y cEt con química de la cadena principal mixta	60	60	58	1146
612916	Desoxi, MOE y cEt con química de la cadena	72	69	69	1170

Porcentaje de inhibición de SOD-1 humano en las regiones de la médula espinal de ratas transgénicas					
N.º ISIS	Química	Lumbar	Torácica	Cervical	SEQ ID NO
	principal mixta				
612931	Desoxi, MOE y cEt con química de la cadena principal mixta	81	79	72	1173
612932	Desoxi, MOE y cEt con química de la cadena principal mixta	21	26	24	1175

Tabla 56

Porcentaje de inhibición de SOD-1 humano en las regiones de la médula espinal de ratas transgénicas					
N.º ISIS	Química	Lumbar	Torácica	Cervical	SEQ ID NO
612915	Desoxi, MOE y cEt con química de la cadena principal mixta	54	48	52	1164
612918	Desoxi, MOE y cEt con química de la cadena principal mixta	73	69	64	1175
612927	Desoxi, MOE y cEt con química de la cadena principal mixta	82	75	62	1350
612934	Desoxi, MOE y cEt con química de la cadena principal mixta	59	44	48	969
612935	Desoxi, MOE y cEt con química de la cadena principal mixta	64	54	62	1114
612940	Desoxi, MOE y cEt con química de la cadena principal mixta	11	26	17	1167
612941	Desoxi, MOE y cEt con química de la cadena principal mixta	81	75	71	1342
612942	Desoxi, MOE y cEt con química de la cadena principal mixta	40	42	41	1344
612943	Desoxi, MOE y cEt con química de la cadena principal mixta	61	54	51	1346
612944	Desoxi, MOE y cEt con química de la cadena principal mixta	59	52	51	1348

Tabla 57

Porcentaje de inhibición de SOD-1 humano en las regiones de la médula espinal de ratas transgénicas					
N.º ISIS	Química	Lumbar	Torácica	Cervical	SEQ ID NO
612924	Desoxi, MOE y cEt con química de la cadena principal mixta	42	64	53	1346
612947	Desoxi, MOE y cEt con química de la cadena principal mixta	68	75	74	1351
612948	Desoxi, MOE y cEt con química de la cadena principal mixta	80	90	87	1352
612949	Desoxi, MOE y cEt con química de la cadena principal mixta	73	82	85	1172

Tabla 58

Porcentaje de inhibición de SOD-1 humano en las regiones de la médula espinal de ratas transgénicas				
N.º ISIS	Química	Lumbar	Cervical	SEQ ID NO
654304	5-8-5 MOE con química de la cadena principal mixta	28	6	1429
654305	5-8-5 MOE con química de la cadena principal mixta	14	0	1430
654306	5-8-5 MOE con química de la cadena principal mixta	36	0	1432
654307	5-8-5 MOE con química de la cadena principal mixta	17	0	1432

Tabla 59

Porcentaje de inhibición de SOD-1 humano en las regiones de la médula espinal de ratas transgénicas				
N.º ISIS	Química	Lumbar	Cervical	SEQ ID NO
654334	Desoxi, MOE y cEt con química de la cadena principal mixta	39	19	1454
666854	5-9-5 MOE con química de la cadena principal mixta	52	39	1428
666855	5-9-5 MOE con química de la cadena principal mixta	37	17	1461
666857	Desoxi, MOE y cEt con química de la cadena principal mixta	59	39	1351
666858	Desoxi, MOE y cEt con química de la cadena principal mixta	38	22	1351
666859	Desoxi, MOE y cEt con química de la cadena principal mixta	79	64	1351
666864	Desoxi, MOE y cEt con química de la cadena principal mixta	50	40	1351
666865	Desoxi, MOE y cEt con química de la cadena principal mixta	73	44	1351
666866	Desoxi, MOE y cEt con química de la cadena principal mixta	67	56	1173
666908	Desoxi, MOE y cEt con química de la cadena principal mixta	38	13	1175
666923	Desoxi, MOE y cEt con química de la cadena principal mixta	45	26	1342

Tabla 60

Porcentaje de inhibición de SOD-1 humano en las regiones de la médula espinal de ratas transgénicas				
N.º ISIS	Química	Lumbar	Cervical	SEQ ID NO
654323	Desoxi, MOE y cEt con química de la cadena principal mixta	53	35	1433
666846	5-10-5 MOE con química de la cadena principal mixta	64	50	725
666849	5-10-5 MOE con química de la cadena principal mixta	63	55	725

Porcentaje de inhibición de SOD-1 humano en las regiones de la médula espinal de ratas transgénicas				
N.º ISIS	Química	Lumbar	Cervical	SEQ ID NO
666853	5-10-5 MOE con química de la cadena principal mixta	81	74	725
666861	Desoxi, MOE y cEt con química de la cadena principal mixta	55	47	1351
666867	Desoxi, MOE y cEt con química de la cadena principal mixta	59	48	1173
666869	Desoxi, MOE y cEt con química de la cadena principal mixta	82	81	1173
666870	Desoxi, MOE y cEt con química de la cadena principal mixta	76	68	1173
666919	Desoxi, MOE y cEt con química de la cadena principal mixta	76	68	1342
666921	Desoxi, MOE y cEt con química de la cadena principal mixta	71	65	1342
666922	Desoxi, MOE y cEt con química de la cadena principal mixta	67	62	1342

Tabla 61

Porcentaje de inhibición de SOD-1 humano en las regiones de la médula espinal de ratas transgénicas			
N.º ISIS	Química	Lumbar	SEQ ID NO
684059	Desoxi, MOE y cEt con química de la cadena principal mixta	54	1348
684064	Desoxi, MOE y cEt con química de la cadena principal mixta	51	1348
684068	4-8-5 MOE con química de la cadena principal mixta	18	1348
684087	5-8-5 MOE con química de la cadena principal mixta	37	613
684088	5-8-5 MOE con química de la cadena principal mixta	31	1419
684095	5-10-5 MOE con química de la cadena principal mixta	34	21
684097	5-8-7 MOE con química de la cadena principal mixta	22	21
684101	6-8-6 MOE con química de la cadena principal mixta	22	47
684104	6-9-5 MOE con química de la cadena principal mixta	11	47

Ejemplo 13: Inhibición dependiente de la dosis de SOD-1 humano con oligonucleótidos modificados en células LLC-MK2

Los gapmeros de los estudios descritos anteriormente, incluido el compuesto de referencia ISIS 333611, que presentaban una inhibición significativa *in vitro* del ARNm de SOD-1 se seleccionaron y sometieron a prueba con diversas dosis en células LLC-MK2. La reactividad cruzada de los oligonucleótidos modificados humanos sometidos a prueba en este estudio con la secuencia genómica del mono rhesus (el complemento de n.º de acceso GENBANK NW_001114168.1 truncado de los nucleótidos 2258000 a 2271000, designado en esta invención como la SEQ ID NO:3) se muestra en la tabla a continuación.

Tabla 62

Reactividad cruzada de oligonucleótidos antisentido dirigidos a SOD1 humano con la SEQ ID NO:3		
N.º ISIS	Sitio de inicio de la SEQ ID NO:3	Desapareamientos
333611	1572	2
436839	1564	0
436854	9049	0
436867	10347	0
666853	10375	1
666859	10389	1
666919	10376	1
666921	10376	1

Las células se colocaron en placas a una densidad de 20.000 células por pocillo y se transfectaron usando electroporación con concentraciones de 0,078 µM, 0,156 µM, 0,313 µM, 0,625 µM, 1,25 µM, 2,50 µM, 5,00 µM y 10,000 µM de oligonucleótido modificado, como se especifica en las tablas a continuación. Después de un período de tratamiento de aproximadamente 16 horas, el ARN se aisló de las células y se midieron los niveles de ARNm de SOD-1 mediante un conjunto de sonda de cebador de PCR en tiempo real cuantitativa RTS3121 (secuencia directa TGGAGATAATACACAAGGCTGTACCA, designada en esta invención como la SEQ ID NO:17; secuencia inversa CAACATGCCTCTCTTCATCCTTT, designada en esta invención como la SEQ ID NO:18; secuencia de sonda ATCCTCTATCCAGACAACACGGTGGGC, designada en esta invención como la SEQ ID NO:19) se usó para medir los niveles de ARNm. Los niveles de ARNm de SOD-1 se ajustaron según el contenido de ARN total, tal como se midió por RIBOGREEN®. Los resultados se presentan como porcentaje de inhibición de SOD-1, en relación con las células de control no tratadas. También se presenta la concentración inhibitoria máxima media (CI_{50}) de cada oligonucleótido. Como se presenta en la tabla, varios de los oligonucleótidos de nuevo diseño fueron más potentes que el punto de referencia, ISIS 336611.

Tabla 63

Inhibición dependiente de la dosis del ARNm de mono rhesus SOD-1									
N.º ISIS	0,078 µM	0,156 µM	0,313 µM	0,625 µM	1,25 µM	2,50 µM	5,00 µM	10,00 µM	CI_{50} (µM)
333611	3	2	0	0	17	15	19	40	>10
436839	0	0	5	0	20	22	37	61	7,1
436854	34	34	40	39	52	65	69	84	1,2
436867	3	0	11	18	34	49	70	87	2,2
666853	7	34	20	39	60	80	79	92	1,0
666859	0	9	20	18	15	25	30	44	>10
666919	11	15	16	36	51	65	73	84	1,4
666921	0	13	28	37	50	52	62	74	1,8

Ejemplo 14: Tolerabilidad de oligonucleótidos modificados con SOD-1 en un modelo de rata

Los gapmeros de los estudios descritos anteriormente, incluido el compuesto de referencia ISIS 333611, que se describió previamente en el documento WO 2005/040180, se sometieron a prueba para determinar su tolerabilidad en ratas Sprague-Dawley.

Los oligonucleótidos modificados se sometieron a prueba en una serie de experimentos que tenían condiciones similares. Las ratas fueron inyectadas por vía intratecal con 3 mg de una dosis única de oligonucleótido ISIS. Un grupo de control de ratas fue inyectado por vía intratecal con PBS. La tolerabilidad aguda se evaluó 3 horas después de la dosis utilizando una batería de observación funcional (FOB, por su sigla en inglés). Este puntaje se usa para evaluar la tolerabilidad aguda de un compuesto con puntajes más bajos que denotan compuestos mejor tolerados. Los

animales de control generalmente tienen una putaje de '0' o '1'. A las 3 horas después de la inyección, las ratas se observan colocando cada rata en la parte superior de la jaula y evaluando determinadas funciones, asignando un número de '0' o '1' dependiendo de si la rata presenta una función normal en la región de interés (0) o no (1) para cada función, y a continuación sumando los puntajes totales. Se evalúan siete regiones, que incluyen cola, patas traseras, patas traseras, extremo posterior, postura frontal, patas delanteras y cabeza. Los resultados de los puntajes se presentan en la tabla a continuación. Como se presenta en la tabla, varios oligonucleótidos de nuevo diseño demostraron una tolerabilidad más aguda en comparación con el punto de referencia, ISIS 333611.

Tabla 64

Puntajes FOB en ratas Sprague-Dawley			
N.º ISIS	Sitio de inicio diana de la SEQ ID NO:1	Química	Puntaje FOB
333611	167	5-10-5 MOE con cadena principal de fosforotioato	4
684073	167	Desoxi, MOE y cEt con cadena principal mixta	3
684081	167	Desoxi, MOE y cEt con cadena principal mixta	1
684088	167	5-8-5 MOE con cadena principal mixta	0
684093	167	5-9-5 MOE con cadena principal mixta	0
684095	167	5-10-5 MOE con cadena principal mixta	0
684096	167	6-8-6 MOE con cadena principal mixta	0
684097	167	5-8-7 MOE con cadena principal mixta	0
684098	167	7-8-5 MOE con cadena principal mixta	0
684099	167	6-9-5 MOE con cadena principal mixta	0
684074	168	Desoxi, MOE y cEt con cadena principal mixta	0
684082	168	Desoxi, MOE y cEt con cadena principal mixta	1
684089	168	5-8-5 MOE con cadena principal mixta	0
684094	168	5-9-5 MOE con cadena principal mixta	1
684075	169	Desoxi, MOE y cEt con cadena principal mixta	3
684083	169	Desoxi, MOE y cEt con cadena principal mixta	3
684090	169	5-8-5 MOE con cadena principal mixta	2
684076	170	Desoxi, MOE y cEt con cadena principal mixta	2
684084	170	Desoxi, MOE y cEt con cadena principal mixta	4
611474	234	5-10-5 MOE con cadena principal mixta	4
654301	234	5-8-5 MOE con cadena principal mixta	3
654302	235	5-8-5 MOE con cadena principal mixta	1
654303	236	5-8-5 MOE con cadena principal mixta	0
684069	588	Desoxi, MOE y cEt con cadena principal mixta	0
684077	588	Desoxi, MOE y cEt con cadena principal mixta	1

Puntajes FOB en ratas Sprague-Dawley			
N.º ISIS	Sitio de inicio diana de la SEQ ID NO:1	Química	Puntaje FOB
684085	588	5-8-5 MOE con cadena principal mixta	0
684091	588	5-9-5 MOE con cadena principal mixta	0
684100	588	5-10-5 MOE con cadena principal mixta	0
684101	588	6-8-6 MOE con cadena principal mixta	0
684102	588	5-8-7 MOE con cadena principal mixta	0
684103	588	7-8-5 MOE con cadena principal mixta	0
684104	588	6-9-5 MOE con cadena principal mixta	0
684070	589	Desoxi, MOE y cEt con cadena principal mixta	0
684078	589	Desoxi, MOE y cEt con cadena principal mixta	0
684086	589	5-8-5 MOE con cadena principal mixta	0
684092	589	5-9-5 MOE con cadena principal mixta	0
684071	590	Desoxi, MOE y cEt con cadena principal mixta	0
684079	590	Desoxi, MOE y cEt con cadena principal mixta	0
684087	590	5-8-5 MOE con cadena principal mixta	0
684072	591	Desoxi, MOE y cEt con cadena principal mixta	1
684080	591	Desoxi, MOE y cEt con cadena principal mixta	1
654304	663	5-8-5 MOE con cadena principal mixta	3
612916	664	Desoxi, MOE y cEt con cadena principal mixta	0
654305	664	5-8-5 MOE con cadena principal mixta	2
611492	665	5-10-5 MOE con cadena principal mixta	0
654306	665	5-8-5 MOE con cadena principal mixta	3
654323	665	Desoxi, MOE y cEt con cadena principal mixta	0
654341	665	Desoxi, MOE y cEt con cadena principal mixta	0
666846	665	5-10-5 MOE con cadena principal mixta	0
666849	665	5-10-5 MOE con cadena principal mixta	0
666851	665	5-10-5 MOE con cadena principal mixta	1
666853	665	5-10-5 MOE con cadena principal mixta	0
666854	665	5-9-5 MOE con cadena principal mixta	1
611500	666	5-10-5 MOE con cadena principal mixta	0
612941	666	Desoxi, MOE y cEt con cadena principal mixta	3
654307	666	5-8-5 MOE con cadena principal mixta	2
654342	666	Desoxi, MOE y cEt con cadena principal	2

Puntajes FOB en ratas Sprague-Dawley			
N.º ISIS	Sitio de inicio diana de la SEQ ID NO:1	Química	Puntaje FOB
		mixta	
666845	666	5-10-5 MOE con cadena principal mixta	0
666848	666	5-10-5 MOE con cadena principal mixta	1
666850	666	5-10-5 MOE con cadena principal mixta	0
666852	666	5-10-5 MOE con cadena principal mixta	1
666855	666	5-9-5 MOE con cadena principal mixta	1
666917	666	Desoxi, MOE y cEt con cadena principal mixta	3
666918	666	Desoxi, MOE y cEt con cadena principal mixta	3
666919	666	Desoxi, MOE y cEt con cadena principal mixta	2
666920	666	Desoxi, MOE y cEt con cadena principal mixta	1
666921	666	Desoxi, MOE y cEt con cadena principal mixta	2
666922	666	Desoxi, MOE y cEt con cadena principal mixta	3
666923	666	Desoxi, MOE y cEt con cadena principal mixta	2
666856	667	5-9-5 MOE con cadena principal mixta	3
612925	676	Desoxi, MOE y cEt con cadena principal mixta	4
684059	676	Desoxi, MOE y cEt con cadena principal mixta	4
684060	676	Desoxi, MOE y cEt con cadena principal mixta	3
684061	676	Desoxi, MOE y cEt con cadena principal mixta	4
684062	676	Desoxi, MOE y cEt con cadena principal mixta	4
684063	676	Desoxi, MOE y cEt con cadena principal mixta	5
684064	676	Desoxi, MOE y cEt con cadena principal mixta	4
684065	676	Desoxi, MOE y cEt con cadena principal mixta	4
684066	676	Desoxi, MOE y cEt con cadena principal mixta	4
684067	676	Desoxi, MOE y cEt con cadena principal mixta	5
684068	676	4-8-5 MOE con cadena principal mixta	4
612927	678	Desoxi, MOE y cEt con cadena principal mixta	4

Puntajes FOB en ratas Sprague-Dawley			
N.º ISIS	Sitio de inicio diana de la SEQ ID NO:1	Química	Puntaje FOB
654309	678	5-8-5 MOE con cadena principal mixta	4
612928	679	Desoxi, MOE y cEt con cadena principal mixta	2
612947	679	Desoxi, MOE y cEt con cadena principal mixta	7
654310	679	5-8-5 MOE con cadena principal mixta	3
666857	679	Desoxi, MOE y cEt con cadena principal mixta	1
666858	679	Desoxi, MOE y cEt con cadena principal mixta	1
666859	679	Desoxi, MOE y cEt con cadena principal mixta	1
666860	679	Desoxi, MOE y cEt con cadena principal mixta	0
666861	679	Desoxi, MOE y cEt con cadena principal mixta	5
666862	679	Desoxi, MOE y cEt con cadena principal mixta	1
666863	679	Desoxi, MOE y cEt con cadena principal mixta	4
666864	679	Desoxi, MOE y cEt con cadena principal mixta	4
666865	679	Desoxi, MOE y cEt con cadena principal mixta	5
611497	681	5-10-5 MOE con cadena principal mixta	5
612948	681	Desoxi, MOE y cEt con cadena principal mixta	3
666847	681	5-10-5 MOE con cadena principal mixta	7
612949	683	Desoxi, MOE y cEt con cadena principal mixta	4
612931	684	Desoxi, MOE y cEt con cadena principal mixta	4
666866	684	Desoxi, MOE y cEt con cadena principal mixta	6
666867	684	Desoxi, MOE y cEt con cadena principal mixta	6
666868	684	Desoxi, MOE y cEt con cadena principal mixta	6
666869	684	Desoxi, MOE y cEt con cadena principal mixta	6
666870	684	Desoxi, MOE y cEt con cadena principal mixta	6
666871	684	Desoxi, MOE y cEt con cadena principal mixta	6
666872	684	Desoxi, MOE y cEt con cadena principal	6

Puntajes FOB en ratas Sprague-Dawley			
N.º ISIS	Sitio de inicio diana de la SEQ ID NO:1	Química	Puntaje FOB
		mixta	
666873	684	Desoxi, MOE y cEt con cadena principal mixta	6
666874	684	Desoxi, MOE y cEt con cadena principal mixta	5
612918	686	Desoxi, MOE y cEt con cadena principal mixta	4
612932	686	Desoxi, MOE y cEt con cadena principal mixta	2
666906	686	Desoxi, MOE y cEt con cadena principal mixta	2
666907	686	Desoxi, MOE y cEt con cadena principal mixta	3
666908	686	Desoxi, MOE y cEt con cadena principal mixta	1
666909	686	Desoxi, MOE y cEt con cadena principal mixta	0
666910	686	Desoxi, MOE y cEt con cadena principal mixta	2
666911	686	Desoxi, MOE y cEt con cadena principal mixta	0
666912	686	Desoxi, MOE y cEt con cadena principal mixta	0
666913	686	Desoxi, MOE y cEt con cadena principal mixta	0
666914	686	Desoxi, MOE y cEt con cadena principal mixta	0
666915	686	Desoxi, MOE y cEt con cadena principal mixta	1
666916	686	Desoxi, MOE y cEt con cadena principal mixta	1
654318	687	5-8-5 MOE con cadena principal mixta	1
654334	687	Desoxi, MOE y cEt con cadena principal mixta	3

La tolerabilidad también se evaluó 8 semanas después de la dosis midiendo los niveles de IBA1, un marcador microglial, y GFAP, un marcador astrocítico, en la región de la médula espinal lumbar. Tanto IBA1 como GFAP son marcadores de inflamación del SNC (Frank, MG, Brain Behav. Immun 2007, 21, 47-59), por lo tanto, cuanto mayor sea el nivel de cualquiera de los marcadores, menos tolerable será el oligonucleótido antisentido en este modelo de rata.

Los niveles de ARNm de IBA1 se midieron con el conjunto de sonda de cebador rAIF1_LTS00219 (secuencia directa AGGAGAAAAACAAAGAACACCAGAA, designada en esta invención como la SEQ ID NO:5; secuencia inversa CAATTAGGGCAACTCAGAAATAGCT, designada en esta invención como la SEQ ID NO:6; secuencia de sonda CCAACTGGTCCCCCAGCCAAGA, designada en esta invención como la SEQ ID NO:7). Los niveles de ARNm de GFAP se midieron con el conjunto de sonda de cebador mGFAP_LTS00370 (secuencia directa GAAACCAGCCTGGACACCAA, designada en esta invención como la SEQ ID NO:8; secuencia inversa TCCACAGTCTTTACCACGATGTTC, designada en esta invención como la SEQ ID NO:9; secuencia de sonda

TCCGTGTCAGAAGGCCACCTCAAG, designada en esta invención como la SEQ ID NO:10).

Los resultados se presentan en la tabla a continuación. Como se presenta en la tabla, varios oligonucleótidos de nuevo diseño fueron más tolerables en comparación con el punto de referencia, ISIS 333611.

Tabla 65

Niveles de ARNm de IBA1 y GFAP (% control) en las regiones lumbares de ratas Sprague-Dawley		
N.º ISIS	IBA1	GFAP
333611	341	314
654301	149	137
654302	261	129
654303	110	80
654304	143	130
654305	185	158
654306	110	106
654307	152	144
654309	195	169
654310	119	141
654318	93	81
654323	125	113
654334	114	75
654341	209	224
654342	473	485
666845	389	416
666846	173	171
666847	271	297
666848	399	377
666849	140	150
666850	246	252
666851	246	199
666852	282	266
666853	168	147
666854	135	123
666855	238	221
666856	253	209
666857	242	182
666858	169	134
666859	185	162
666861	161	152
666862	254	285
666863	216	185
666864	174	154

Niveles de ARNm de IBA1 y GFAP (% control) en las regiones lumbares de ratas Sprague-Dawley		
N.º ISIS	IBA1	GFAP
666865	251	232
666866	281	135
666867	132	112
666868	199	211
666869	262	207
666870	201	189
666871	192	214
666872	441	136
666873	340	277
666874	204	199
666917	292	244
666919	115	85
666920	155	102
666921	108	82
666922	123	82
666923	118	93
684059	168	162
684060	158	141
684061	335	263
684062	218	265
684064	191	168
684065	245	304
684066	313	376
684067	171	151
684068	157	135
684085	459	586
684086	187	227
684087	215	263
684088	151	183
684089	507	667
684090	130	170
684091	350	426
684092	366	333
684093	412	264
684094	294	373
684095	213	215
684096	404	335
684097	217	206
684098	378	438

Niveles de ARNm de IBA1 y GFAP (% control) en las regiones lumbares de ratas Sprague-Dawley		
N.º ISIS	IBA1	GFAP
684099	534	473
684100	276	259
684101	153	125
684102	237	242
684103	588	416
684104	221	193

Ejemplo 15: Inhibición dependiente de la dosis de SOD-1- humano en un modelo de rata transgénica

Los gapmeros de los estudios descritos anteriormente, incluido el compuesto de referencia ISIS 333611, se sometieron a prueba en un modelo de rata transgénica SOD-1 (Taconic, cat n.º 2148-F y 2148-M). Estas ratas hemizigotas expresan SOD-1 humano mutante en la médula espinal, muchas regiones del cerebro y órganos periféricos.

Las ratas fueron inyectadas por vía intratecal con 10, 30, 100, 300, 1000 o 3000 µg de un gapmero enumerado en la tabla a continuación o solo con PBS. Dos semanas después, los animales fueron sacrificados. La inhibición del ARNm de SOD-1 en la médula espinal lumbar, la médula espinal cervical, la corteza rostral y la corteza caudal se evaluó mediante RT-PCR usando el conjunto de sonda de cebador RTS3898, descrito en el ejemplo 1. Los datos se presentan a continuación como valores DE_{50}, e indica que los oligonucleótidos inhibieron el ARNm de SOD1 en múltiples tejidos del SNC de forma más potente que Isis 333611. De hecho, los valores DE_{50}para Isis n.º 333611 ni siquiera se pudieron calcular, como lo indica una entrada de "n/a," porque incluso la concentración más alta sometida a prueba (3000 µg) no inhibió el ARNm de SOD-1 más de 55-65 %. "nd" indica que no hay datos disponibles para la muestra indicada.

Tabla 66

Inhibición de SOD1 humano en ratas transgénicas					
N.º ISIS	DE_{50} (µg)				SEQ ID NO.
	Lumbar	Cervical	Rostral	Caudal	
333611	n/a	n/a	n.d.	n.d.	21
666853	81,3	242,6	6434	931	725
666859	74,0	358,8	2360	1113	1351
666870	139,4	1111	5511	2105	1173
666919	104,1	613,5	> 6000	2655	1342

Ejemplo 16: Tolerabilidad de oligonucleótidos modificados con SOD-1 en ratas

Los gapmeros de los estudios descritos anteriormente, incluido el compuesto de referencia ISIS 333611, se sometieron a prueba para determinar su tolerabilidad en ratas Sprague-Dawley. Grupos de 4 a 6 ratas fueron inyectadas por vía intratecal con 1 mg o 3 mg de una dosis única de un oligonucleótido ISIS. Un grupo de control de ratas fue inyectado por vía intratecal con PBS. La tolerabilidad aguda se evaluó 3 horas después de la dosis, como se describió en el ejemplo 14. Los resultados para la dosis de 1 mg son los promedios para cada grupo después de un experimento. Los resultados para la dosis de 3 mg son los promedios para cada grupo en dos experimentos replicados. Los resultados del estudio, presentados en la tabla a continuación, indican que varios oligonucleótidos de nuevo diseño fueron más tolerables que el punto de referencia, ISIS 333611.

Tabla 67

Valores FOB				
N.º ISIS	FOB de 3 horas		FOB de 8 semanas	
	1 mg	3 mg	1 mg	3 mg
333611	3,0	4,9	0,0	1,2
666853	0,0	0,5	0,0	0,0
666859	0,0	2,1	0,0	0,3
666870	2,3	5,8	0,0	0,8
666919	1,3	3,5	0,0	0,1

Ejemplo 17: Inhibición dependiente de la dosis de SOD-1 humano en un modelo de ratón transgénico

Para confirmar los resultados obtenidos en ratas transgénicas en otra especie, los gapmeros de los estudios descritos anteriormente se sometieron a prueba en un modelo de ratón transgénico SOD-1 que expresa el mismo gen SOD1 mutante humano G93A que expresa la rata transgénica (véase los ejemplos 12 y 15).

Los ratones recibieron un bolo ventricular intracerebral (ICVB, por su sigla en inglés) de 10, 30, 100, 300 o 700 µg de un gapmero enumerado en la tabla a continuación, o PBS. Dos semanas después, los animales fueron sacrificados. La inhibición del ARNm de SOD-1 en la médula espinal lumbar y la corteza se evaluó mediante RT-PCR utilizando el conjunto de sonda de cebador RTS3898 descrito en el ejemplo 1. Los datos se presentan a continuación como valores de DE_{50}, e indica que los oligonucleótidos inhibieron el ARNm de SOD-1 de forma más potente que Isis 333611 en ratas y ratones.

Tabla 68

Inhibición de SOD-1 humano en ratones transgénicos		
N.º ISIS	Lumbar DE_{50} (µg)	Corteza DE_{50} (µg)
333611	401	786
666853	136	188
666859	106	206
666870	148	409
666919	168	1211

Ejemplo 18: Tolerabilidad de oligonucleótidos modificados con SOD-1 en ratones

Los gapmeros de los estudios descritos anteriormente, incluido el compuesto de referencia ISIS 333611, se sometieron a prueba para determinar su tolerabilidad en ratones C57bl6. Los ratones fueron inyectados estereotáxicamente en los ventrículos cerebrales con 700 µg de una dosis única de oligonucleótido ISIS. Un grupo control de ratones fue inyectado en el ventrículo cerebral con PBS. La tolerabilidad aguda se evaluó a las 3 horas después de la inyección utilizando una batería de observación funcional (FOB) diferente de la utilizada para las ratas. Cada ratón fue evaluado según 7 criterios diferentes. Los 7 criterios son (1) el ratón estaba despierto, alerta y receptivo; (2) el ratón estaba parado o encorvado sin estímulos; (3) el ratón muestra cualquier movimiento sin estímulos (4) el ratón muestra movimiento hacia adelante después de ser levantado; (5) el ratón muestra cualquier movimiento después de ser levantado; (6) el ratón responde al pellizco de la cola; (7) respiración regular. Para cada uno de los 7 criterios diferentes, a cada ratón se le asignó un puntaje secundario de 0 si cumplía con los criterios o 1 si no lo hacía. Después de evaluar cada una de los 7 criterios, se sumaron los puntajes secundarios de cada ratón y a continuación se promediaron para cada grupo. Por ejemplo, si un ratón estaba despierto, alerta y receptivo 3 horas después de la dosis de 700 µg de ICV, y cumplía con todos los demás criterios, obtendría un puntaje sumado de 0. Si otro ratón no estaba despierto, alerta y receptivo 3 horas después de la dosis de 700 µg de ICV pero cumplía con todos los demás criterios, recibiría una puntuación de 1. Los ratones tratados con solución salina generalmente reciben un puntaje de 0. Un puntaje en el extremo superior del intervalo sugeriría toxicidad aguda.

Los pesos corporales se midieron durante todo el estudio y se presentan a continuación como un cambio porcentual

a las 8 semanas en relación con el valor inicial. La tolerabilidad a largo plazo se evaluó 8 semanas después de la dosis midiendo los niveles de IBA1 y GFAP, como se describe en el ejemplo 14. Los niveles de ARNm de IBA1 y GFAP se presentan en relación con los animales tratados con PBS. Los resultados del estudio, presentados en las tablas a continuación, indican que varios oligonucleótidos de nuevo diseño fueron más tolerables, en ratas y ratones, en comparación con el punto de referencia, ISIS 333611.

Tabla 69

Valores FOB y cambio de peso corporal		
N.º ISIS	FOB de 3 horas	Peso corporal (% de cambio)
333611	6,5	3,8
666853	1,25	8,0
666859	1,75	14,0
666870	4,75	7,3
666919	0,0	5,2

Tabla 70

Marcadores de inflamación				
N.º ISIS	IBA1 (% de PBS)		GFAP (% de PBS)	
	Lumbar	Corteza	Lumbar	Corteza
333611	130,3	134,3	117,5	207,7
666853	102,8	109,3	103,3	103,7
666859	110,4	98,2	109,0	72,8
666870	158,8	117,8	106,7	128,6
666919	115,0	97,9	99,8	84,3

Ejemplo 19: Inhibición dependiente de la dosis de SOD-1 de mono en mono cynomolgus

Isis n.º 666853 se sometió a prueba en el mono cynomolgus. Hay un desapareamiento entre Isis n.º 666853 y el SOD-1 de mono cynomolgus, y hay 17 bases contiguas en Isis n.º 666853 que son 100 % complementarias al SOD-1 de mono cynomolgus.

Grupos de 6-10 monos machos y hembras recibieron un bolo lumbar intratecal de PBS o 4, 12 o 35 mg de Isis n.º 666853 los días 1, 14, 28, 56 y 84 del estudio. Cada grupo recibió la misma dosis en los cinco días de dosificación. El día 91, los animales fueron sacrificados. La inhibición del ARNm de SOD-1 en la médula espinal lumbar, torácica y cervical y la corteza frontal, la corteza motora, el hipocampo, la protuberancia anular y el cerebelo se evaluó mediante RT-PCR usando el conjunto de sonda de cebador RTS3898. Los datos se presentan a continuación como el porcentaje de inhibición promedio para cada grupo de tratamiento, en relación con el grupo tratado con PBS. Los resultados indican que Isis n.º 666853 inhibió el ARNm de SOD-1 en múltiples tejidos diana en mono cynomolgus.

El tratamiento con 666853 fue bien tolerado durante la duración del estudio de 13 semanas y no hubo observaciones clínicas de reacciones adversas en monos.

Tabla 71

Inhibición del ARNm de SOD-1 en monos								
Cantidad de 666853 por dosis (mg)	Inhibición (%)							
	Lumbar	Torácica	Cervical	Corteza frontal	Corteza motora	Hipocampo	Protuberancia anular	Cerebelo
4	44,4	27,1	20,1	21,5	21,6	32,0	6,8	15,4
12	75,4	69,0	42,1	56,7	55,7	31,8	13,2	33,3
35	87,0	74,8	72,1	80,5	82,6	80,1	48,6	48,4

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Isis Pharmaceuticals, Inc

<120> COMPOSICIONES PARA MODULAR LA EXPRESIÓN DE SOD-1

<130> BIOL0240WO

<150> 61/973.803
<151> 01-04-2014

<160> 1461

<170> PatentIn versión 3.5

<210> 1
<211> 981
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 1

gtttggggcc agagtgggcg aggcgcggag gtctggccta taaagtagtc gcggagacgg 60

ggtgctggtt tgcgtcgtag tctcctgcag cgtctggggt ttccgttgca gtcctcggaa 120

ccaggacctc ggcgtggcct agcgagttat ggcgacgaag gccgtgtgcg tgctgaaggg 180

cgacggccca gtgcagggca tcatcaattt cgagcagaag gaaagtaatg gaccagtgaa 240

ggtgtgggga agcattaaag gactgactga aggcctgcat ggattccatg ttcatgagtt 300

tggagataat acagcaggct gtaccagtgc aggtcctcac tttaatcctc tatccagaaa 360

acacggtggg ccaaaggatg aagagaggca tgttggagac ttgggcaatg tgactgctga 420

caaagatggt gtggccgatg tgtctattga agattctgtg atctcactct caggagacca 480

ttgcatcatt ggccgcacac tggtggtcca tgaaaaagca gatgacttgg gcaaaggtgg 540

aaatgaagaa agtacaaaga caggaaacgc tggaagtcgt ttggcttgtg gtgtaattgg 600

gatcgcccaa taaacattcc cttggatgta gtctgaggcc ccttaactca tctgttatcc 660

tgctagctgt agaaatgtat cctgataaac attaaacact gtaatcttaa aagtgtaatt 720

gtgtgacttt ttcagagttg ctttaaagta cctgtagtga gaaactgatt tatgatcact 780

tggaagattt gtatagtttt ataaaactca gttaaaatgt ctgtttcaat gacctgtatt 840

ttgccagact taaatcacag atgggtatta aacttgtcag aatttctttg tcattcaagc 900

ctgtgaataa aaaccctgta tggcacttat tatgaggcta ttaaaagaat ccaaattcaa 960

actaaaaaaa aaaaaaaaaa a 981

<210> 2
<211> 11001
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 2

cactgcactc cagcctgggt gacagagcga gaccctgtct caaaaatcaa acaaacaacc 60

ccctcgcccc ggacaaaagt agtttgcact attttctcat ttcacaatat gtttttgaaa 120

tatttccctt gaaaggtaag tcatatttat cattcctgtt gtatggaggc atcataaatt 180

atttcaccat tctaccctcc ttgagtgttg tggcctttag gccagacaaa aacgcaggtg 240

atgcctagaa gccaactagt tgccgtttgg ttatctgtag ggttgtggcc ttgccaaaca 300

ggaaaaatat aaaaagaata ccgaattctg ccaaccaaat aagaaactct atactaagga 360

ctaagaaaat tgcaggggaa gaaaaggtaa gtcccgggat tgaggtgtag cgactttcta 420

taccctcaga aaactaaaaa acaagacaaa aaaatgaaaa ctacaaaagc atccatcttg 480

gggcgtccca attgctgagt aacaaatgag acgctgtggc caaactcagt cataactaat 540

gacatttcta gacaaagtga cttcagattt tcaaagcgta ccctgtttac atcattttgc 600

caatttcgcg tactgcaacc ggcgggccac gcccccgtga aaagaaggtt gttttctcca 660

catttcgggg ttctggacgt ttcccggctg cggggcgggg ggagtctccg gcgcacgcgg 720

ccccttggcc ccgcccccag tcattcccgg ccactcgcga cccgaggctg ccgcaggggg 780

cgggctgagc gcgtgcgagg cgattggttt ggggccagag tgggcgaggc gcggaggtct 840

ggcctataaa gtagtcgcgg agacggggtg ctggtttgcg tcgtagtctc ctgcagcgtc 900

tggggtttcc gttgcagtcc tcggaaccag gacctcggcg tggcctagcg agttatggcg 960

acgaaggccg tgtgcgtgct gaagggcgac ggcccagtgc agggcatcat caatttcgag 1020

cagaaggcaa gggctgggac ggaggcttgt ttgcgaggcc gctcccaccc gctcgtcccc 1080

ccgcgcacct ttgctaggag cgggtcgccc gccaggcctc ggggccgccc tggtccagcg 1140

cccggtcccg gcccgtgccg cccggtcggt gccttcgccc ccagcggtgc ggtgcccaag 1200

tgctgagtca ccgggcgggc ccgggcgcgg ggcgtgggac cgaggccgcc gcggggctgg 1260

gcctgcgcgt ggcgggagcg cggggaggga ttgccgcggg ccggggaggg gcgggggcgg 1320

gcgtgctgcc ctctgtggtc cttgggccgc cgccgcgggt ctgtcgtggt gcctggagcg 1380

gctgtgctcg tcccttgctt ggccgtgttc tcgttcctga gggtcccgcg gacaccgagt 1440

ggcgcagtgc caggcccagc ccggggatgg cgactgcgcc tgggcccgcc tggtgtcttc 1500

gcatccctct ccgctttccg gcttcagcgc tctaggtcag ggagtcttcg cttttgtaca 1560

gctctaaggc taggaatggt ttttatattt ttaaaaggct ttggaaaaca aaaatacgca 1620

acagagaccg tttgtgtgac actttgcagg gaagtttgct ggcctctgtt ctaggtcatg 1680

attgggctgc aagggcagag aaggtagcct tgaacagagg tccttttcct cctcctaagc 1740

tccgggagcc agaggtttaa ctgacccttt tggggatttt tgagggcagt gatcttaact 1800

ttgggtgcac agttagctta tttgaagatc ttactaaaaa tacaccagag cccaacctcc 1860

gaccaattac atcaaaacct gtcctagtgc agggtgagta ttgctgtttt ttgaaagttt 1920

5

ccaaaagtga ttttgatgtg cacctacgat tgagaactgt cgtttgagga cagtgggtgg 1980

agtttcgtat ttggaaatta gaagacctgg agtttccatt acaccgaatt ggcacttaat 2040

aactgttgtc ggagcatttc ttaagccaca ttttcgtaaa gtggctttaa aattgctctg 2100

ccagtaggca ggttgctaag atggtcagag acaaacttct gaacgactct tgtaaaatat 2160

acagaaatat tttcagaact tttatcagta aaattacaaa acgtgttgca aggaaggtgc 2220

ttgtgataac actgtcccca gaaccttagt gaagttacca actggtggaa aattttctct 2280

tgcactcggc ttaaaaatca tgagggaata tttactatac gaatgagatt cagtctttaa 2340

aggggtttac agaaacgtga gaggacagga acagttagtc tgtgtaaatg tctgaaatat 2400

atgtgaggga gataatgagt ttagcctttt tctttaatag gtctccagat tttctggaaa 2460

aggttctttg gcatttgact ccattttgct gtttcatttg tcagacttct ttttgtccct 2520

ctttacttct ccccacataa ttcaccagta ctagtgtttt gtttttcaga ccaagtctcg 2580

ctctgtcgcc caggctggag tgcagtggcg cgatctcagc tcactgcaac ctccgcctcc 2640

caggttcaag caattctcct gcctcagcct cccgggtagc tgggactaca ggcgcgcgcc 2700

gccacgcctg gctaattttt tatattttag tagagacggc gtttcaccat gttggccagg 2760

atggtctcga tctgttgacg tcgtgatcca cccgcctcgg cctcccaaag tgctgggatt 2820

acaggcgtga gccaccccgc ccggccacca gtgctattct taagacgcct ctgaggaatc 2880

ccttctccct ggccattgag aatccatgca tgaacccagg ttttccacct tccctgagca 2940

gcttgcatag ttccttcttt taagcgcctg acttcgtttt gtttggtgcc cgttgtacct 3000

gagaatgagc cttggatagt ggagcattcc agctttccag atatgcagag ataatacatt 3060

ggctatcagc tacttggctt ggcctattcc gtgtttaaaa tcttggactc tttgctagtt 3120

tttacagatc agaatttttc acgtattaat ccagttttcc tagcttctct tgaagaattt 3180

ttggagatct cttcatactg agccttcatt agcccaggac agtactgctg tagcagttca 3240

tatatttttt cgcttcccag gcctgtgtta ttcacttaag ttcatagcct ggtccctgca 3300

gggttgtacc cgagcacagc tacttagatg tcctgaatgt attaccggtt aaatggaggt 3360

ttcaaagaac ctgctgtttt tggccctgtg ctcttgataa cagagtgttt gagggacaac 3420

tttcacattt gagtttttcc aaaattaaag gttgtagaag agtcacagta tctattgtca 3480

aaaagaaaag aatttaaaaa ggcagcaatt gccaggatac ttcatttgag caatgatatt 3540

ttccagtgga aagtcacatc ttaagggtta atgcccctta actgttggcc gtatttgaaa 3600

acaaaccaag ctaaaaacaa gagacactga catgttgtat gacggtgtgg tgtggatgtt 3660

gtgtttattt tagtcctgag atctagttgt aacttccttg atttctgtat gtagccacgg 3720

agcaccatta cctgtcacca ttacctgaat ggctatactg cttgctttca ttttggtaga 3780

gtggaaaggt tacctaggtt tcagtgcttg aaaagatttc agaaagcagt agtacgtctg 3840

gttagactag aatcagtcct ctcctggggg cagtggaata taatattttc tgactgctaa 3900

ttaaaaatac ctgtgatagc cgggcgtggt ggcttacgcc tgtaatccca gcactttggg 3960

aggccgagac gggtggatca cgaggtcagc agatggagac catcctggct aacacggtga 4020

aaccccgtct ctactaaaaa tgcaaaaaaa ttagccgggt gtggtggtgg gcgcctgtag 4080

tcccagctac tcaggaggct gaggcaggag aatggcatga acctgggagg cggagcttgc 4140

agtgagccga gatcatgtca ctgcactcca gcctgggcga cagagcgaga ctcgtctcaa 4200

aaaaaaaaag aaaaaaactt atgatggaca cttaaaaaca ctcactgagt ggggagtgga 4260

gagcaggggt cccagggtag cctgttggac atttccaggg cgacttttтc ttttttttt 4320

tttaaagtca agtgagtatg ccatatggaa aagggtgtgc gtggagaaaa agcaaggggc 4380

tccagagtgt aggatgagac atacaccttt tgggttaaaa aggctgaggc aggagaatgg 4440

cgtgaacccg ggaggcggag cttgcagtga gctgagatca tgccactgca ctccagcctg 4500

ggcgacagag cgagactctt gtctcaaaat aaaaaacgtt tacatgtaca tgtatattca 4560

acatgtacaa atataaccta ttcaaaagta tttactacat aaataggtac ttacattacc 4620

tatttactgt aatagtcaaa gcctatgaag tatctaacac tgatgtgtag gtactcactt 4680

tgcttgccac tctattaggt gctttttatg ttatttaatc atgaagcctg gccacagggt 4740

gcttgtgcat tgagtgtggg aacaagatta ccatctccct tttgaggaca caggcctaga 4800

gcagttaagc agcttgctgg aggttcactg gctagaaagt ggtcagcctg ggatttggac 4860

acagattttt ccactcccaa gtctggctgc tttttacttc actgtgaggg gtaaaggtaa 4920

atcagctgtt ttctttgttc agaaactctc tccaactttg cacttttctt aaaggaaagt 4980

aatggaccag tgaaggtgtg gggaagcatt aaaggactga ctgaaggcct gcatggattc 5040

catgttcatg agtttggaga taatacagca ggtgggtgtt gtgctgtgct ggtgacccat 5100

acttgttcac cctagttaga taaacagtag agtagcccct aaacgttaaa acccctcaac 5160

ttgtttttgt ttttgagaaa gggtcttgct ctgtcgctca ggctggagtg cagtggcgct 5220

gtgcgatcat ggctgacctt agccttgacc tcccaggctc cattgatcct catgccttgg 5280

cccgtagctg ggactacagg tacacaccac cacgcctggc taatttttgt atttttttct 5340

agaggtgggg tttcatcatg ttgcccaggc tggtcttgaa ctgctgggct caagtggtct 5400

atcctcctcg acctcccaaa gtgctgggat tacatgtgtg agccactgtg cctgggaaaa 5460

ccctcaactt ttcttttaaa aaagaggtca actttattgt atataagcac tgtgctaaaa 5520

ttgcaggaac tgggaccata tcctgatttt tgtaataatg ccagcagagt acacacaaga 5580

aaagtaactg cactagattg tgaagactgg ggtggacctg cttctgaagg tccagtgccc 5640

tttgtcttaa gatttggtgt agtgtgtctt tagaaaccaa aaaaagagaa gaagatcaac 5700

cttaagatta gccacaaaac tgggctttga tacctaggtg tggaaaagaa agggaaagag 5760

ttgatgtttt gtcttacagc atcattgtag aagagggtgt ttttttgttt gtttgttttt 5820

tgagacggag tcttactctg tggcccaggc tggagtgcag tggcgcgatc tcggctcact 5880

gcaagctccg cctcccgggt tcatgccatt ctcctgcctc agccccctga gtagctggga 5940

ctacaggtgc ccgccacccc gcctggctaa ttttttgtat ttttagtaga gacggggttt 6000

cactgtgtta gccaagatgg tctctctcct gacctcgtga tccgcctgtc tcagcctccc 6060

aaagtgctgg gattacaggc atgagccacc gcacccagcc agaagagggt gttttttaaa 6120

gaaggcaaat aggaaataaa aacttgggct cttaactttt gtaatgatcc caggtgtttg 6180

agctgggggt tgagggtggg tgcctcgagc aaaggggctg catttatttg cataatgcca 6240

tgtaagagta gctctacacc ccaaacacag gcttcttagt gggaccaaag tatgatacaa 6300

actgaagatg gaatgcagag gattattggt actttggaat atgcttaaaa aaaatttttt 6360

taaagtattt ttaaaaaatc aggcaacccc tgaaccagag taggttcaga gaaactgcca 6420

aattttattt tcttaatttg ggattggaag caagttaaca gaagtttatg agttaagttg 6480

catttagtga tcttttgcca tatttgagta ataatctgat ttttttgttt atagatttct 6540

tcttaaatta actttattca tcttgctaat ttagtttcaa atagtgattt gtaatgatca 6600

gatttgatcc atttctgtaa ttgctgaaat tcccccgagt tgctttttgg ctttaccgcc 6660

tctggtctgg gaggtgattg ctctgctgct tcctgtaact tgcctgcctt tctccctgtg 6720

tgggactcct gcgggtgaga gcgtggctga agacagccgt gttatgaaag ggcctcctgt 6780

gctgtcgagg ttgtgctctg tgaatgtcat cccctggtgc acagcagcac cttctacaca 6840

ggatacagtt ggaatgccgc cccctcgagt tgtgtaaggc agcagccttg gcccttgcac 6900

ataagatgct gttgaatatt ctgcctgcac caagtaaagg gcacagatag aactgcttgg 6960

catatgttgc tggggagatg agtttttttgt aaagtatact acgttcttaa gaatttggat 7020

cataaccatg ggattttaat aatagaaaaa ctgttgaaga tcagtctggt cccttatttt 7080

tacagtgaag aagccaaagc ccagagaagg gtgttaactt tacaagtgtc agacagtagt 7140

tagaacttgg tggggttttt ttttttttttt ttttgagatg gagtcttgct ctgttgccca 7200

ggctggagtg cagtggtgcg atctcagctc actgcaacct ctgcctccca ggttcaagcg 7260

attctcctgc ctcagcctac taagtagctg ggactatagg tgcgcaccac cacgcctagc 7320

taatttttgt atttttcag tagagacagg gttttgctat gctggccagg ctggtctcaa 7380

actcctgacc tcagatgatc cagccacctc agcttcccaa agtgctgggg ttccaggtgt 7440

tagccaccat gcctggccat agacttgttt ctgttcccttt ctcactgtgg ctgtaccaag 7500

gtgttgctta tcccagaagt cgtgatgcag gtcagcactt tctccatggg aagttttagc 7560

agtgtttctt tttagaatgt atttgggaac tttaattcat aatttagctt ttttttcttc 7620

ttcttataaa taggctgtac cagtgcaggt cctcacttta atcctctatc cagaaaacac 7680

ggtgggccaa aggatgaaga gaggtaacaa gatgcttaac tcttgtaata atggcgatag 7740

ctttctggag ttcatatggt atactacttg taaatatgtg ctaagataat tccgtgtttc 7800

ccccaccttt gcttttgaac ttgctgactc atctaaaccc ctgctcccaa atgctggaat 7860

gcttttactt cctgggctta aaggaattga caaatgggga cacttaaaac gatttggttt 7920

tgtagcattt attgaatata gaactaatac aagtgccaaa ggggaactaa tacaggaaat 7980

gtcatgaaca gtactgtcaa ccactagcaa aatcaatcat cattgtgaaa cataggaagc 8040

ttctgtagat aaaaaaaaaa attgatactg aaaactagtc gagactccat ttatatgtgt 8100

atgttttctg aaagcctttc agaaaaatat taaatttaag gacaagattt ttatatcaga 8160

ggccttggga catagctttg ttagctatgc cagtaattaa caggcataac tcagtaactg 8220

agagtttacc ctttggtact tctgaaatca ggtgcagccc catctttctt cccagagcat 8280

tagtgtgtag acgtgaagcc ttgtttgaag agctgtattt agaatgccta gctacttgtt 8340

tgcaaatttg tgtctactca gtcaagtttt aatttagctc atgaactacc ttgatgttta 8400

gtggcatcag ccctaatcca tctgatgctt tttcattatt aggcatgttg gagacttggg 8460

caatgtgact gctgacaaag atggtgtggc cgatgtgtct attgaagatt ctgtgatctc 8520

actctcagga gaccattgca tcattggccg cacactggtg gtaagttttc ataaaaggat 8580

atgcataaaa cttcttctaa catacagtca tgtatctttt cactttgatt gttagtcgcg 8640

gtttctaaag atccagataa actgtacttg cagttcaaat taggaaaagc aattttattg 8700

gacaattacg gtgaaaatga attattttat ctaggtcagt taagaacact gttctgctaa 8760

gatgcagtaa aaagcaggtt acatttgacc atattagatc tgagtttgga aaacagaagt 8820

agtctttagt tttaaaatgg ccagattttc ttgccaggat tgggtttctc acttgttaaa 8880

cagaacattt tgttaagttt aaaacctggg atggacttaa gtattcatgt tcattcatgt 8940

tcattcagga ctgcaggtta tcatgacttg tttaacttgt gggaagctgt tgtcccaagt 9000

tatcctgggg aactgcatct ggttcttgca aaacaccaag tagacaggct ctcttttacc 9060

tccccttgag ggcattaaca ttcagtagtc acttccattc agttaaccct ttatttttat 9120

ggtttttctt gagccatagt tgtaaagcag aaaaatcatt tataaaggtt tgttgaacaa 9180

aattcaaaat actgttgctt aaagtattaa gatttttag gattatacct tacttatagg 9240

cccgtcattc atttggcatg aaattttgag ttttattcac tttcactttc ctttttttcc 9300

aaagcaatta aaaaaactgc caaagtaaga gtgactgcgg aactaaggtt actgtaactt 9360

accatggagg attaagggta gcgtgtggtg gtctacaaca tagttatttg ggttttagta 9420

tttcatttag acagcaacac ttacctaatg tttaaaggta atgtctttgc aacaccaaga 9480

aaaagctttg agtagtagtt tctactttta aactactaaa tattagtata tctctctact 9540

aggattaatg ttatttttct aatattatga ggttcttaaa catcttttgg gtattgttgg 9600

gaggaggtag tgattacttg acagcccaaa gttatcttct taaaattttt tacaggtcca 9660

tgaaaaagca gatgacttgg gcaaaggtgg aaatgaagaa agtacaaaga caggaaacgc 9720

tggaagtcgt ttggcttgtg gtgtaattgg gatcgcccaa taaacattcc cttggatgta 9780

gtctgaggcc ccttaactca tctgttatcc tgctagctgt agaaatgtat cctgataaac 9840

attaaacact gtaatcttaa aagtgtaatt gtgtgacttt ttcagagttg ctttaaagta 9900

cctgtagtga gaaactgatt tatgatcact tggaagattt gtatagtttt ataaaactca 9960

gttaaaatgt ctgtttcaat gacctgtatt ttgccagact taaatcacag atgggtatta 10020

aacttgtcag aatttctttg tcattcaagc ctgtgaataa aaaccctgta tggcacttat 10080

tatgaggcta ttaaaagaat ccaaattcaa actaaattag ctctgatact tatttatata 10140

aacagcttca gtggaacaga tttagtaata ctaacagtga tagcatttta ttttgaaagt 10200

gttttgagac catcaaaatg catactttaa aacagcaggt cttttagcta aaactaacac 10260

aactctgctt agacaaatag gctgtccttt gaaagcttta gggaaatgtt cctgcttagt 10320

cattttagca ttttgattca taaagtacct cctcatttta aaaagacatt atgatgtaag 10380

agagccattt gataactttt tagtgagctt tgaaaggcaa gttacagcct cagctagcta 10440

gtaagattat ctacctgcca gaatggcaca aattctacat tcaagggtag acgctggcac 10500

aacctactta cagattagcc ctttaaagca atctgtagca ttagaagatg gaaccaagga 10560

aatgtttgac tgtgggttct ggctgttgag aaataattta cacaccgaat tagtgaaatg 10620

agtcactttc tcttaatgta tttatgtacc tgagagaatg cttttcaatg ttaacctaac 10680

tcaggtttga ctaaattatt caattggaaa ttgtagaata ttatttctga taaaccagaa 10740

ataagtgaaa tgctgtttgt tcataaatat gtactttatc aaatgtagga gagatcattt 10800

aggagaggaa aagctaaatt ggaagacaaa tctgtagtgt ttccaaagtt ttaaaattat 10860

ggtaaacaac agtatgttca cagtaagtgg ttaaaacaac cattctttaa atctcagtag 10920

agaattttta aaaagcagta tttaacacat ttccctaatg tagtttgttg cctatgtgga 10980

ataactcaat tagagactca c 11001

<210> 3
<211> 13001
<212> ADN
<213> Macaca mulata

<400> 3

cctggaaccc agagaaactt cagccttggg caaaggccgt ttggccagca tttgcactgt 60

ttatgcaacc gtttagaata tacgaattat ctggaaacta ctactaaata caacacgcaa 120

aactgcaaat atgtatactt cctagaggat gataaaaaaa atgtgaattg tgttttctct 180

gatagaggat gcattagagt ctgagggtct aaataacata aataataaat aagtaaataa 240

atagatagta gtgtactcca aacgaggctg gaatagcttc tatcgttgtt tcacgctgga 300

cttgaattaa gtctgagtat tttgccatgc tcagtacgaa atactaggct ggacgtggtg 360

gcttatgtct gtaatcccag cactttggga ggccgaggtg ggcagactgg cttgagctca 420

agagtttgaa accagcctgg gcaacatggt aaaaccccat ctctacccaa aatacaaaaa 480

tcagccaggt gtggtgccac atgcctgtgg tctcaggtac ttgggaggct gaggcagcag 540

gatgactttt gaacccagga ggtcgaggct gcagtgagct atgatcgtgc cactgcactc 600

cagcctgggt gacagagcaa taccctgtct caaaaatcaa ataaacaacc ccttcgcccc 660

ggactaaagt agtttgtact attttctcat ttcatcaaag tttttgaaat atttcccttg 720

aaaggtaagt catatttatc attcctgttg tatggagaca tcacaaatta tttcaccatt 780

ctaccctcct tgagtgttgt ggccttgggg ccaggcaaaa acgcaggaga tgcctagaag 840

ccaactagtt gccgttttgg ttatctgtgg ggctgtagcg ttgccaaaca ggaaaaatat 900

aaaaagaata ccgaattctg ccaaccaaat aagaaactat gtgctaagga ctaaaacaac 960

tgcaggggaa gaaaaggtga ggccagggat tgaggtgtag cgactttcta tgccctcaga 1020

aaattaaaaa acaagacaaa aaaaaaaaaa gaaaactaca aaagcatcca tcttgggccg 1080

tcctaatttc tgagtaacaa atgagatgct gtggcgaaag tcagtcataa ccaatgacat 1140

ttctagacaa agtgacttca gattttcaag gcgtaccttg tttacatcat tttgccaatt 1200

tcgcgtcctg caaccgtcgg gccacgcccc cgtgaaaaaa aggctgtgtt tttttccaca 1260

tttcggggtt ctggaccttt cccggctgcg gggcgggggg aagtctgagg cgcacgcggc 1320

cccttggccc cgcccccagt catttcctgc cactcgcgtc ccgaggctgc cgcagggggc 1380

gggctgagcg cgtgcgctgt gactggtttg gggccagagt gggcggggcg cggaggtccg 1440

gcctataaag tagtcgcggc gccgtggtac cgctttgcgg cgtagtctcc tgcagcgttt 1500

gcggtcagtc tcgcaatatt cggaagcagg accgcggcgt ggcctagcaa gtcatggcga 1560

tgaaggccgt gtgcgtgttg aagggcgaca gcccagtgca gggcaccatc aatttcgagc 1620

agaaggcaag ggccggggcg gaggcttgtt tgcgaggccg ctcccgcccg cttgtcgccc 1680

cgagcacctg tgctaggagc gggtggccag ccaggcctcg ggaccgccct ggtcccgcgc 1740

ccggcctcgg cccgtgccgc ccggtcggtg cctttgcccc cagcggtgcg gtgccggcta 1800

agtgctgagt catcgggcgg gcccgggtgc ggggtgtggg accgaggccg ccgcggggct 1860

gggcctgcgc gtggcgggag cgcggggagg gattgccgcg ggggcgggcg tgggcgtgct 1920

gccctccggg gtccgtgggc ggccgccgcg ggctctgtcg tggtgcttgg agcagctgtg 1980

ctcctccctt gcttggctgt gttctcgttc ctgagggtcc cgcggacacc gagtggcgca 2040

gtgacaggcc cggcccgggg tggcgactgc gcctgggccc ggctggtgtc ttagcatccc 2100

tctccgcgtt ccggcttcag cgctctgggt cagggagtct ccgcttttgt acagctctaa 2160

ggctaagtat ggtttttata tttttaaaag gctttggtaa acaaaaatac gcaacagaga 2220

ccgtttgtgt gacactttgc aggagtttgt tggcctctgt tctaggtcat ggttgggctg 2280

caagggcaga gaaggtagcc ttggatagag gtccttttcc tcctcctaag ctccgagagc 2340

cagagtttta actgaccgtt ttggggactt tcgagggcaa tgattcttaa ctttgggtgc 2400

acaattagct tatttgaaga tcttactaaa aatacaccag agcccaacct cagaccaatt 2460

acatcaaaac ctgtcccagc gcaggtgatt attgctgttt tttaagtttc caaatgtgat 2520

tttgatgtgc acctacgatt gaggactgtt gtttgaggac agtgggtggg gtttggaatt 2580

tggaaattgg gaagacctga agtttccatt acacggaatt ggtacttagt aactcttgtc 2640

ggagcatttc ttaagccaca ttttctgtga agtggcttta aaattgctct gccagtaggc 2700

aggttgctaa gatggtcaga gacaaacttc tgaacgactc ttgtaaaatg tagtacagaa 2760

atattttcat aactattatc agtaaaattg caaaacgtct tgcaaggaag gtgcttgtga 2820

taacactgtc cccagagcct tagtgaagtt accaactggt ggaaaattgt ctggtactcg 2880

gcttaaaagt catgagagaa tatttatcat atgaatgaga ttcagtcttt aaaggggttt 2940

acagaaaggt gagaggacag gaacagttag tctgtgcaag tgtctgaaat gtgtatgagg 3000

gagatacgag tttagctttt ttctttaata cgtctccaga ttttctggaa aaggttcttt 3060

ggcatttgac tccattttgc tatttcattt gtcagacttc gttttgtccc tctttactta 3120

ttcccacata attcactagt actagtgctg tgttttgttt ctgagaccga gtcttgctct 3180

cttgcccagg ctggagtgca gtggcgcgat ctcggctcac tgcaacctcc gcttcctggg 3240

ttcaagcaat tctcctgcct caggctcccg ggtagctggg attacaggcg cgtgccacca 3300

cgcccagcta atttttttgta ttttagtagg gaccgggttt caccatgttg gccaggatgg 3360

tcacgatctc ttgacctggt gatccacccg cctcggcttc ccagagtggt gggattacag 3420

gcgtgagcca ccgcgcccgg ccaccagtac tagtcttaag acgcctctgt ggaattcctt 3480

ctccctggcc tttgagaatc catgcatgaa cccaggtttc tgtcattttc caccttccct 3540

gagcagcgag catagttcct tcttttaagc gcctgacttc gttttggttg gtgccccttg 3600

tacctgagaa agagccttgg atagtggagc attccagctt tccagatatg cagagataat 3660

aaattggcta taaactacct ggcgtggcct attccgtgtt taaaatctta gactcgtggc 3720

tagtttttac aaatcagaat ctttcaccta atagtccagt tttcctagct tctcttgaag 3780

aattgttgga gatctcttca tactgagcct tcattagccc aggacagtac tgctggagct 3840

ttccaggcct gtgttactca cttgagttca cagcctggtc cctgtagggt tgtacctaag 3900

cacaactact tacatgttcc caatgtatta cccgttaaat ggaggtttga aagaacctcc 3960

tctttttggc cctgtgctct tgataacaca gcatatttga gggacaactt tcacatttga 4020

gtttttccaa aattagaggt tgtagaagag tcacagtgtc tattctgaaa aagaaaagaa 4080

tttttaaaag gccgcaattg ccagaatcct tcgtttgagc agtggtattt tccagtggaa 4140

agtcatgtct taagggttaa tgccccttaa ctgttgtccc tatttgaaaa ccaagctaaa 4200

aacaagagac acaaacatgt atgacggtgt ggtgtggatg atgtgtttat tttagtcctg 4260

agatctactc gtaacgtcct tgatttctgt atgtagccac ggagcaccat tacctgtcac 4320

cattgcctga atggcgatac tgcttgcttt ctttttggta gagtggaaag gttatctagg 4380

tttcagtgct tgaaaagatt tcagaaaaca gtagtacctc tggttagact agaatcagtc 4440

ctctcctgag ggcagtgaaa taggatattt tctgactgct aattaaaaat acctatgata 4500

gccggacgtg gtggctcacg cctgtaatcc cagcagtttg ggaggcggaa ggggcggatc 4560

acgaggtcat gagatcgaga ccatcctggc taacacggtg aaaccccgtc tctgctaaaa 4620

atacaaaaaa ttaactgggc ttggtggtgg ttggcgcttg tagtcccagc tactcaggag 4680

gctgagggag gagaatggca tgaacctggg aggcggagct tgcagtgagc cgagatcatg 4740

ccactgctct tcagcctggg cgacagagct agactccatc tcaaaaaaaa aaaaaaaaca 4800

aaaaaacttt gatggaaact taaaaacaca cactgagtgg ggagtggaga gcaggggtcc 4860

tagggtagcc tgttggacgt ctccagggtg ccttttttctt tgttttaaag tgtgtatgct 4920

gtatggaaga gtgtctatat ggagaagcag caaggggcta aagagcatat gatgagacat 4980

acacctttg ggttaaaaag gctgaggcag gagaatggcg tgaacccggg aggtggagct 5040

tgcagtgagc cgagatcgcg ccactgccct ccagcctggg tgacagagcg agactctgtc 5100

tcaaaacaaa ccaaaaaggt ttacgtgtac atgtatattc aacatgtaca aatatgacct 5160

attcaagtgt ctactaaata ggtacttata ttacatattt actgtaatag tcaaacccta 5220

tgaagtatct aactctgatg tgtaggtact cactttgctt accactctat ttggtgcttt 5280

ttatgtttaa tcacgaagcc tggccacagg gcgcttgtgc attgagtgtg ggaacaagat 5340

taccatctcc cttttgagga cacaggccta gagcagttaa gcagcttgct ggaggtaccc 5400

tggctagaaa gtggtcggcc tgggatttgg acacagattt ttccactccc gagtctggct 5460

tctttttact ttactctgag gggtaaaggt aaatcagctg ttttctttgt tcagaaactc 5520

tctccaactt tgcacttttc tttgattaaa ggaaagtaat ggaccagtga aggtgtgggg 5580

aagcattaca ggattgactg aaggcctgca tggattccat gttcatcagt ttggagataa 5640

tacacaaggt gggtgttgtg ctgtgctggt gacccatact tgttcaacct agttagataa 5700

acagtagagt agcccctaaa tgttaaaact cctcaacttg gttttgtttt tgagacaggg 5760

tcttgctctg tcacccaggc tggagtgcag tggtgctgtg cgatcatggc tcaccttagc 5820

ctcgacctcc caggctccag ttatcctcat gccttggcct gtagctggga ctacaggcat 5880

acgccaccac acctggctac tttctgtatt tttttctagc cgtggggttt catgttgtcc 5940

aggctagtct tgaactgctg ggctcaagtg gtttatcctc ctgcacctcc caaagtgctg 6000

ggattacagg tgtgagccac tgtgcctggc aaaaccctca acttttcttt taaaaaaaga 6060

ggtcaacttt attgtataaa cactgtgcta aaatggcaga aactaggacc atatcttggt 6120

ttttgtaata atgccagcag agtatacaca agaagaaaag taactgcact agattgtgaa 6180

gactggggtg gacctgcttc ttaatgccca gtgccctttg tcttaagatt tggtgtagta 6240

tatctttaga aaccaaaaaa aaaaaaaaag tgaagttaaa ataactttga agatcaacct 6300

taagattagc cacaaaactg gtttttgtca cctaggtgtg gaaaagaaag ggaaagagtt 6360

gatgtttttt gtcttatggc atcattgtag aagaggattt ttttttttt tttggagaca 6420

agtcttactc tgtcgcccag gctggagcgc agtggcgcca tcttggctcg ctgcaagctg 6480

tgcctcctgg gttcacgcca ttctcttgcc tcagcctcct gagtagctgg gactacaggc 6540

gccgccacca cgcctggtta attttttttgt ttttttagta gagatggggt ttcactgtgt 6600

tagccaagat ggtcttgatc tcctgacctc gtgatccacc catctcggcc tcccaaagtg 6660

ctgggattac aggcatgagc cactgtgccc agccagaaga aagtgttttt taaagaaggc 6720

aataggaaat aacttgggtt cttaactttt gtaatgatcc caggtgtttg agctgggggt 6780

tgagggtggg tgcctcaagc gaaggggctg cattcgtttg cataatgtca tgtaagagta 6840

gctccacacc gcaaacacag gctccttagt gggacaaaag taggatacaa cctggagatg 6900

gaatgcagag gatcactggt actttggaat atgcttaaaa aatttttta gtatttttaa 6960

aaaatcaggc agcccctgaa cctgagtagg ttcagagaaa ctgccaagtt ttatattctt 7020

aatttgggat tggaagcaag ttaacaaaag tttatgagtt aaattgcatt tagtggtctt 7080

ttgccatatt tgagttatct gaatttttg tttataggtt tcttcttaaa ttaacttcat 7140

tcatcttgct aatttagttt caaatagtga tttgtagtga tcagatttga tccatttctg 7200

taattgctga aattccccaa gttgcttttt ggcttcccgc ctctggtttg ggaggtgatt 7260

gcgctgctgc ttcctgtaac ttgcctgcct ttctccccgt gtgggactcc tgggggtgag 7320

aggacttgtt acgaaggcag ccgtgttacg aaagggcctc ctgtgccgtc gaggttgtgc 7380

tctgtgaatg tcatcccctg gcccacagga gcaccttcta cacagggtac agtcggaatg 7440

ccgccccctg gagttgtgta aggcagcagc cttggccctt gcacataaga tgctgttgaa 7500

tattctgcct gcaccaagta aagggcacag gtagaactgc ttggcagtat gttgctgggg 7560

agatgagttt tttgtagtta aagtgtacta cattcttaca aatttggatc ttaaccatgg 7620

gattttaatg atagaaaaac tgttgaagat gagtctggtc ccttattgta cagtgaagca 7680

gcagaagccc cgaggaaggg tgttgacttt acgagtgtca gatagtagtt agaacttgct 7740

ttttttttg agacgcagcc ttgctctgtt gcctaggctg gagtacagtg gtgcaatctc 7800

agcttactgc aatctctgcc tcccaggttc aagcgattct cctgcctctg cctatcaggt 7860

agctgggact acacgtgcac accaccatgc ctagctaatt tttgtatttt tcagtagaga 7920

cagggtttcg ccatgttggc caggctggtc tcaaactcct gacctcagat gattcaccca 7980

cctcagcttc ccaaagtgct gggattccag gtgttagcca ccatgcccgg ccatagactt 8040

gtttctgttc ccttctcacc atgcctggac caaggtgttg cttatcccag aagttgtgat 8100

gcaggtccct gctctctcca tgggaagttt tagcaatgtt tctttttaga atgtatttgg 8160

gaactttaat tcataattta gctttttttt tttttctttt tcttgtaaat aggctgtacc 8220

agtgcaggtc ctcactttaa tcctctatcc agacaacacg gtgggccaaa ggatgaagag 8280

aggtaacaag atgcttaact cttgtaataa tggcgatagc tttctggagt tcatatggta 8340

tactacttgt aaatatgtgc taagataatt ccgtgttctc ccccaccttt gtttttgaac 8400

ttgctgactc atctaaaccc ctgctcccaa atgctggaat gcttttactt cctgggctta 8460

aaggaattga caaatgggga cacttaaaac gatttggttt tgtagcattt attgaatata 8520

gaactaatac aggtgccaaa ggggaactta tacaggaaat gtcatgagta acagtactgt 8580

caaccactag cagaatcaat catcgtgaaa cataggaagc gtctgtagat aaaaaaaaaa 8640

ttgatattga aaactagtcg agactccatt tgtatgtgta tgttttctga aagcctttca 8700

ggaaaatact aaatctaagg acaagatttt tatatcagag gcctcgggac atagctttgt 8760

tagctatgcc aataattaac aggcataact cagtaactga gagtctaccc tttggtactt 8820

ctgaaatgag gtgcaccccc atctttcttc ccagagcatg agtttgtaga cttgaagcct 8880

tgtttgaaga gctgtgttta gaatgcccag ctacttgttt gcaaatttgt gtttgctcag 8940

tcaagtttta atttagctca tgaactacct tgatgttcag tggagtcagc cctaatccat 9000

ctgatgcttt tccattatta ggcatgttgg agacctgggc aatgtgactg ctggcaaaga 9060

tggtgtggcc aaggtgtctt tcgaagattc tgtgatctcg ctctcaggag accattccat 9120

cattggccgc acattggtgg tgagttttca taaaaggatc tacataaaac ttcgtctaac 9180

atacagtcat gtatctcttc actttatgat tgttagtcgt ggtttctaaa gatccagata 9240

aattatactt gcagttcaaa ttaggaaaag caattttatt ggacaattat ggtgaaaatc 9300

aattatttta tctgggtcag tcaagaacac tgttctgcta agatgcagta gaaagcaggt 9360

tacatttgac catattagat ctgagtttgg aaaacagagt agtctttagt tttaaaatgg 9420

ccagattttc ttgccaggat tgggtttctc acttgtgaaa cagaacattt tgttaagttt 9480

aaaacctggg atggacttca gtattcatgt tcatccagga ctgcaggtta tcatgacttg 9540

tttaacttgt gggaagctgt tgccccaagt tattctgggg aatgcatctg gttcatgcaa 9600

aacaccaggt agactggctc tcttttacct ccctttgagg gcattaacat tcattagtca 9660

cttccactca gttaaccctt ttatttttaa ggttttcttg agccatagtt gtaaagcaga 9720

aaaattgttt acaaaggttt gttgaacaaa attcaaaata ctgttgctaa agtattaagg 9780

ttttttagga ttatgtctta tttataggcc tgtcattcat ttggtatgaa attttgagcg 9840

ttactcactt tcactttcct ttttttccaa agcaattaaa ttgccaaaga gtgactgctg 9900

aactacagtt actgtaactt atcatggagg actaagggta gtgtgtggtg gtctacaaca 9960

tagttatttg ggtttttagt atttcattta gagatagcaa cacttaccta atgtttaaag 10020

gtaatgtctt tgcaacacca agaaaaagct ttgaatagta gtttttactt ttaaactact 10080

aagtattagt atatctacta ggattaatgt tatttttcta atattatgag gttcttaaac 10140

tatcttttgg gtattgttgg gaggaggtag tgattacttg acagcccaaa gttatcttct 10200

tacaattttt tacaggtcca tgaaaaagca gatgacttgg gcaaaggtgg aaatgaagaa 10260

agtaaaaaga caggaaacgc tggaggtcgt ctggcttgtg gtgtaattgg gatcgcccaa 10320

taaacattcc cttggatgta gtctgaggcc cattaactca tctgttatcc tgctagctgt 10380

agaaatgtat cttgataaac attaaacact gtaatcttaa gagtgtaatt gtgtgacgtt 10440

tgcttagtac ctgtaatgag aaactggttg atgatcactt ggaagatttg tatagtttta 10500

taaaactcaa ttaaaatgtc tgtttcaatg acctgtattt tgccagactt aatcacagat 10560

gggtattaaa cttgtcagaa tttcttcaat tctcattcaa gcctgtgaat aaaaaccctg 10620

tatggcactc attttgagtc tattaaaaga atccaagttc aaactaaatt agctctgata 10680

cttatttata taaacagctt cagtggaaca gatttagtaa tgctaacagt gatagcattt 10740

tactttgaaa gtgttttgag atcatcaaaa tgcatacttt taaaacagca ggtcttttag 10800

ctaatacgaa cacaactctg cttagacaac aggctgtcct ttgaaagctt tagggaaatg 10860

ttcttgctta gtcattttag cattttgatt cataaagtac ctcattttaa aaagacgtta 10920

tcgtgtaaga gagccatttg ataacttagt gagtttaaaa ggcaagttac agcctcagct 10980

agctaataag attatctacc tgccagaatg gcacaaattg tacattcaag ggtggacgtt 11040

ggcacaacct acttaacaga ttagcccttt aaagaaatct atagcattgg aagatagaac 11100

caaggaaatg tttgactgtg ggttctggct gtttattaat ttacacaccg aattagtgaa 11160

atgagtcact ttcaatgtat ttacgtacct gagagagagt gcttttaaat gttattgact 11220

attcaattgg aaattgtaaa ttgtagaata tttctgataa accatgaata agtgacaatc 11280

tgttcataaa tacgtacttt atcaaatgta ggagaggaaa agctaaattg ggaagacaaa 11340

tctgtagtgt ttccaaagtt ttaaaattat gttaaagaac aatatgctta cagtaagtgg 11400

ttaaaaccac cattctttaa atctcggtaa tgtttaaaaa acactattta acccatttcc 11460

ctgatgtagt ttgttgccta tgtggaatta gagactcacg cctttcaaac ttcaaatata 11520

atcatgctac cagttaggag tagtcatttc atgtgcatat aggatgctct taagttggaa 11580

atacaggctg taagtccttc aagtctggat gttgagtaat cacgttttct tccagaagcc 11640

atttgttagg actttttttt gggccagtgt aaaattaagg acaagtttta taatttaaat 11700

ttacagatac aacaattttc tctcattttc taaaggcagg aatataagga cattgcccta 11760

gatatattct ccccatcaaa ccaaaggcct tgctgctgag tattatttaa aaaccagagt 11820

aataaagcag ctttgcctga ggatgacggc aaagacaaag ttaactgcta agcatactga 11880

aaccaagagt ttaaaaaagt aattcaaaac aacttgaagg ccataaatat ttggatagtg 11940

tgacatcagg tcttggcact ggatttcctg caatttcaga taaaggcttg acttggcttt 12000

ggatgtcttc atgtaattct tggataacct acaacaattt ttcctagtta acccaccaac 12060

tttaagcaaa agaaaaaaag tgtatgtggg ggaaaagttc agtttacctc tgcccagcag 12120

gggaattaaa aaactggtaa agaaaggcaa taggcaaggc ttatataagg aaacaataat 12180

aggttgcact gaagtcctca aacacaacaa aaagctttta gattgcaaat gttaaccttg 12240

attcttttac ccttttgaag aattcagtgg gatggttgga aaaaaaaaaa caacacacac 12300

acacatgcaa ccttctaacg taatacccac gcagtcagat aatttatagt acaacatgta 12360

acactggaat taacttttcc cccagcaaaa tcttacaaat taattagggc aacatatacc 12420

acaaagccaa tggggaaaaa aaaaaacctc gattgaattg caaacacagc ttttcaattg 12480

acattaaaac aactaacctt taccttatga ctgaaacact aaaattcaaa agtattacat 12540

atgaaagtga gaataactac ataaaatgtc tattttcatc aaataagtct aatttagact 12600

ccaatacagt attaacagct caaactttga tggtgaacaa tccttttcca ccttaatgca 12660

gtgtaggaag aatagcacac attaaagttt gttacgaaaa tagagtttat taaaaacatc 12720

cctattgttt tgaggagctt tcaccgttac cttgtcttaa attaaaaaaa aaaaaaaata 12780

gagagcactt ctaattacga tttgtaaact ttttaaagtc aaaactttta aaaagttaca 12840

gcaaaaaggg taatatttat tcatattttc agtatttttt gttattttgt ggctattttt 12900

aaatagaagg gaagcaatca aattgcttac agttccccac cagctggcgc ggggctgcag 12960

tacagcggga gcggatataa tacagcatct gtacacctca a 13001

<210> 4

<400> 4
000

<210> 5
<211> 25
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Cebador

<400> 5

aggagaaaaa caaagaacac cagaa 25

<210> 6
<211> 25
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Cebador

<400> 6

caattagggc aactcagaaa tagct 25

<210> 7
<211> 22
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sonda

<400> 7

ccaactggtc ccccagccaa ga 22

<210> 8
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Cebador

<400> 8

gaaaccagcc tggacaccaa 20

<210> 9
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Cebador

<400> 9

tccacagtct ttaccacgat gttc 24

<210> 10
<211> 25
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sonda

<400> 10

tccgtgtcag aaggccacct caaga 25

<210> 11
<211> 22
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Cebador

<400> 11

ctctcaggag accattgcat ca 22

<210> 12
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Cebador

<400> 12

tcctgtcttt gtactttctt catttcc 27

<210> 13
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sonda

<400> 13

ccgcacactg gtggtccatg aaaa 24

<210> 14
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Cebador

<400> 14

cgtggcctag cgagttatgg 20

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

<220>
<223> Cebador

<400> 15

gaaattgatg atgccctgca 20

<210> 16
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sonda

<400> 16

acgaaggccg tgtgcgtgct g 21

<210> 17
<211> 26
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Cebador

<400> 17

tggagataat acacaaggct gtacca 26

<210> 18
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Cebador

<400> 18

caacatgcct ctcttcatcc ttt 23

<210> 19
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sonda

<400> 19

atcctctatc cagacaacac ggtgggc 27

<210> 20

<400> 20

000

<210> 21

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 21

ccgtcgccct tcagcacgca 20

<210> 22
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 22

cactggtcca ttactttcct 20

<210> 23
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 23

acaccttcac tggtccatta 20

<210> 24
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 24

ccacaccttc actggtccat 20

<210> 25
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 25

caacatgcct ctcttcatcc 20

<210> 26

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 26

ccaacatgcc tctcttcatc 20

<210> 27
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 27

tccaacatgc ctctcttcat 20

<210> 28
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 28

ctccaacatg cctctcttca 20

<210> 29
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 29

tctccaacat gcctctcttc 20

<210> 30
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 30

gtctccaaca tgcctctctt 20

<210> 31

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 31

caccttgcc caagtcatct 20

<210> 32
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 32

ccaccttgc ccaagtcatc 20

<210> 33
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 33

tccacctttg cccaagtcat 20

<210> 34
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 34

ttccaccttt gcccaagtca 20

<210> 35
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 35

tttccacctt tgcccaagtc 20

<210> 36

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 36

atttccacct ttgcccaagt 20

<210> 37
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 37

catttccacc tttgcccaag 20

<210> 38
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 38

tcatttccac ctttgcccaa 20

<210> 39
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 39

ttcatttcca cctttgccca 20

<210> 40
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 40

cttcatttcc acctttgccc 20

<210> 41

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 41

tcttcatttc cacctttgcc 20

<210> 42
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 42

ttcttcattt ccacctttgc 20

<210> 43
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 43

tttcttcatt tccacctttg 20

<210> 44
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 44

ctttcttcat ttccaccttt 20

<210> 45
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 45

actttcttca tttccacctt 20

<210> 46

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 46

tactttcttc atttccacct 20

<210> 47
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 47

ggcgatccca attacaccac 20

<210> 48
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 48

ggaatgttta ttgggcgatc 20

<210> 49
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 49

cctcagacta catccaaggg 20

<210> 50
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 50

atacaaatct tccaagtgat 20

<210> 51

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 51

tgagttttat aaaactatac 20

<210> 52
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 52

tcattgaaac agacatttta 20

<210> 53
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 53

atacaggtca ttgaaacaga 20

<210> 54
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 54

gtcgcccttc agcacgcaca 20

<210> 55
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 55

tttaataccc atctgtgatt 20

<210> 56

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 56

agtttaatac ccatctgtga 20

<210> 57
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 57

ggtttttatt cacaggcttg 20

<210> 58
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 58

agggttttta ttcacaggct 20

<210> 59
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 59

atacagggtt tttattcaca 20

<210> 60
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 60

ccatacaggg tttttattca 20

<210> 61

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 61

acgctgcagg agactacgac 20

<210> 62
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 62

cgaggactgc aacggaaacc 20

<210> 63
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 63

taggccacgc cgaggtcctg 20

<210> 64
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 64

ttcagcacgc acacggcctt 20

<210> 65
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 65

ccttcagcac gcacacggcc 20

<210> 66

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 66

gcccttcagc acgcacacgg 20

<210> 67
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 67

tcgcccttca gcacgcacac 20

<210> 68
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 68

cgtcgccctt cagcacgcac 20

<210> 69
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 69

gccctgcact gggccgtcgc 20

<210> 70
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 70

aattgatgat gccctgcact 20

<210> 71

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 71

agtcctttaa tgcttcccca 20

<210> 72
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 72

aggccttcag tcagtccttt 20

<210> 73
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 73

gctgtattat ctccaaactc 20

<210> 74
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 74

tgcccaagtc tccaacatgc 20

<210> 75
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 75

acacatcggc cacaccatct 20

<210> 76

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 76

tctcctgaga gtgagatcac 20

<210> 77
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 77

accaccagtg tgcggccaat 20

<210> 78
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 78

tcatggacca ccagtgtgcg 20

<210> 79
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 79

gtactttctt catttccacc 20

<210> 80
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 80

ttgtactttc ttcatttcca 20

<210> 81

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 81

ctttgtactt tcttcatttc 20

<210> 82
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 82

gataacagat gagttaaggg 20

<210> 83
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 83

cacaattaca cttttaagat 20

<210> 84
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 84

aatcagtttc tcactacagg 20

<210> 85
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 85

cataaatcag tttctcacta 20

<210> 86

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 86

aactgagttt tataaaacta 20

<210> 87
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 87

ccatctgtga tttaagtctg 20

<210> 88
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 88

aagtgccata cagggttttt 20

<210> 89
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 89

taataagtgc catacagggt 20

<210> 90
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 90

ctcataataa gtgccataca 20

<210> 91

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 91

gcctcataat aagtgccata 20

<210> 92
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 92

ttttaatagc ctcataataa 20

<210> 93
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 93

ggattctttt aatagcctca 20

<210> 94
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 94

ctcactacag gtactttaaa 20

<210> 95
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 95

aatcttccaa gtgatcataa 20

<210> 96

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 96

attgaaacag acattttaac 20

<210> 97
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 97

caaagaaatt ctgacaagtt 20

<210> 98
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 98

acaggcttga atgacaaaga 20

<210> 99
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 99

tcataataag tgccatacag 20

<210> 100
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 100

caggccttca gtcagtcctt 20

<210> 101

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 101

cacattgccc aagtctccaa 20

<210> 102
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 102

tcggccacac catctttgtc 20

<210> 103
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 103

catcggccac accatctttg 20

<210> 104
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 104

tagacacatc ggccacacca 20

<210> 105
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 105

ctcctgagag tgagatcaca 20

<210> 106

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 106

catggaccac cagtgtgcgg 20

<210> 107
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 107

taggccagac ctccgcgcct 20

<210> 108
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 108

actttatagg ccagacctcc 20

<210> 109
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 109

gacgcaaacc agcaccccgt 20

<210> 110
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 110

ggttccgagg actgcaacgg 20

<210> 111

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 111

tcctggttcc gaggactgca 20

<210> 112
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 112

gaggtcctgg ttccgaggac 20

<210> 113
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 113

gtcgccataa ctcgctaggc 20

<210> 114
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 114

tcagcacgca cacggccttc 20

<210> 115
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 115

cttcagcacg cacacggcct 20

<210> 116

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 116

cccttcagca cgcacacggc 20

<210> 117
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 117

cgcccttcag cacgcacacg 20

<210> 118
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 118

cgcccactct ggccccaaac 20

<210> 119
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 119

ccgcgactac tttataggcc 20

<210> 120
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 120

ccttctgctc gaaattgatg 20

<210> 121

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 121

tccttctgct cgaaattgat 20

<210> 122
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 122

ttccttctgc tcgaaattga 20

<210> 123
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 123

tttccttctg ctcgaaattg 20

<210> 124
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 124

ctttccttct gctcgaaatt 20

<210> 125
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 125

actttccttc tgctcgaaat 20

<210> 126

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 126

tactttcctt ctgctcgaaa 20

<210> 127
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 127

ttactttcct tctgctcgaa 20

<210> 128
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 128

attactttcc ttctgctcga 20

<210> 129
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 129

cattactttc cttctgctcg 20

<210> 130
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 130

ccattacttt ccttctgctc 20

<210> 131

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 131

tccattactt tccttctgct 20

<210> 132
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 132

gtccattact ttccttctgc 20

<210> 133
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 133

ggtccattac tttccttctg 20

<210> 134
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 134

tggtccatta ctttccttct 20

<210> 135
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 135

ctggtccatt actttccttc 20

<210> 136

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 136

actggtccat tactttcctt 20

<210> 137
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 137

tcactggtcc attactttcc 20

<210> 138
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 138

ttcactggtc cattactttc 20

<210> 139
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 139

cttcactggt ccattacttt 20

<210> 140
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 140

ccttcactgg tccattactt 20

<210> 141

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 141

accttcactg gtccattact 20

<210> 142
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 142

caccttcact ggtccattac 20

<210> 143
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 143

cacaccttca ctggtccatt 20

<210> 144
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 144

cccacacctt cactggtcca 20

<210> 145
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 145

ccccacacct tcactggtcc 20

<210> 146

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 146

tccccacacc ttcactggtc 20

<210> 147
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 147

ttccccacac cttcactggt 20

<210> 148
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 148

cttccccaca ccttcactgg 20

<210> 149
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 149

gcttccccac accttcactg 20

<210> 150
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 150

tgcttcccca caccttcact 20

<210> 151

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 151

atgcttcccc acaccttcac 20

<210> 152
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 152

aatgcttccc cacaccttca 20

<210> 153
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 153

taatgcttcc ccacaccttc 20

<210> 154
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 154

tccatgcagg ccttcagtca 20

<210> 155
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 155

atccatgcag gccttcagtc 20

<210> 156

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 156

aatccatgca ggccttcagt 20

<210> 157
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 157

gaatccatgc aggccttcag 20

<210> 158
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 158

ggaatccatg caggccttca 20

<210> 159
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 159

tggaatccat gcaggccttc 20

<210> 160
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 160

atggaatcca tgcaggcctt 20

<210> 161

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 161

catggaatcc atgcaggcct 20

<210> 162
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 162

acatggaatc catgcaggcc 20

<210> 163
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 163

aacatggaat ccatgcaggc 20

<210> 164
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 164

gaacatggaa tccatgcagg 20

<210> 165
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 165

tgaacatgga atccatgcag 20

<210> 166

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 166

atgaacatgg aatccatgca 20

<210> 167
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 167

gacctgcact ggtacagcct 20

<210> 168
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 168

ggacctgcac tggtacagcc 20

<210> 169
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 169

aggacctgca ctggtacagc 20

<210> 170
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 170

gaggacctgc actggtacag 20

<210> 171

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 171

tgaggacctg cactggtaca 20

<210> 172
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 172

gtgaggacct gcactggtac 20

<210> 173
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 173

agtgaggacc tgcactggta 20

<210> 174
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 174

aagtgaggac ctgcactggt 20

<210> 175
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 175

aaagtgagga cctgcactgg 20

<210> 176

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 176

taaagtgagg acctgcactg 20

<210> 177
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 177

ttaaagtgag gacctgcact 20

<210> 178
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 178

attaaagtga ggacctgcac 20

<210> 179
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 179

gattaaagtg aggacctgca 20

<210> 180
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 180

ggattaaagt gaggacctgc 20

<210> 181

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 181

aggattaaag tgaggacctg 20

<210> 182
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 182

gaggattaaa gtgaggacct 20

<210> 183
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 183

agaggattaa agtgaggacc 20

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

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 184

tagaggatta aagtgaggac 20

<210> 185
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 185

atagaggatt aaagtgagga 20

<210> 186

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 186

gatagaggat taaagtgagg 20

<210> 187
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 187

ggatagagga ttaaagtgag 20

<210> 188
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 188

tggatagagg attaaagtga 20

<210> 189
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 189

ctggatagag gattaaagtg 20

<210> 190
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 190

tctggataga ggattaaagt 20

<210> 191

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 191

atcctttggc ccaccgtgtt 20

<210> 192
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 192

catcctttgg cccaccgtgt 20

<210> 193
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 193

tcatcctttg gcccaccgtg 20

<210> 194
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 194

ttcatccttt ggcccaccgt 20

<210> 195
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 195

cttcatcctt tggcccaccg 20

<210> 196

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 196

tcttcatcct ttggcccacc 20

<210> 197
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 197

ctcttcatcc tttggcccac 20

<210> 198
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 198

tctcttcatc ctttggccca 20

<210> 199
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 199

ctctcttcat cctttggccc 20

<210> 200
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 200

cctctcttca tcctttggcc 20

<210> 201

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 201

gcctctcttc atcctttggc 20

<210> 202
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 202

tgcctctctt catcctttgg 20

<210> 203
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 203

atgcctctct tcatcctttg 20

<210> 204
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 204

catgcctctc ttcatccttt 20

<210> 205
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 205

acatgcctct cttcatcctt 20

<210> 206

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 206

aacatgcctc tcttcatcct 20

<210> 207
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 207

tgctttttca tggaccacca 20

<210> 208
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 208

ctgctttttc atggaccacc 20

<210> 209
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 209

tctgcttttt catggaccac 20

<210> 210
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 210

atctgctttt tcatggacca 20

<210> 211

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 211

catctgcttt ttcatggacc 20

<210> 212
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 212

tcatctgctt tttcatggac 20

<210> 213
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 213

gtcatctgct ttttcatgga 20

<210> 214
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 214

agtcatctgc tttttcatgg 20

<210> 215
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 215

aagtcatctg ctttttcatg 20

<210> 216

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 216

caagtcatct gctttttcat 20

<210> 217
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 217

ccaagtcatc tgctttttca 20

<210> 218
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 218

cccaagtcat ctgctttttc 20

<210> 219
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 219

gcccaagtca tctgcttttt 20

<210> 220
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 220

tgcccaagtc atctgctttt 20

<210> 221

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 221

ttgcccaagt catctgcttt 20

<210> 222
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 222

tttgcccaag tcatctgctt 20

<210> 223
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 223

ctttgcccaa gtcatctgct 20

<210> 224
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 224

cctttgccca agtcatctgc 20

<210> 225
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 225

acctttgccc aagtcatctg 20

<210> 226

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 226

cccaattaca ccacaagcca 20

<210> 227
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 227

tcccaattac accacaagcc 20

<210> 228
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 228

atcccaatta caccacaagc 20

<210> 229
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 229

gatcccaatt acaccacaag 20

<210> 230
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 230

cgatcccaat tacaccacaa 20

<210> 231

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 231

gcgatcccaa ttacaccaca 20

<210> 232
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 232

gggcgatccc aattacacca 20

<210> 233
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 233

tgggcgatcc caattacacc 20

<210> 234
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 234

ttgggcgatc ccaattacac 20

<210> 235
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 235

attgggcgat cccaattaca 20

<210> 236

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 236

tattgggcga tcccaattac 20

<210> 237
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 237

ttattgggcg atcccaatta 20

<210> 238
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 238

tttattgggc gatcccaatt 20

<210> 239
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 239

gtttattggg cgatcccaat 20

<210> 240
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 240

tgtttattgg gcgatcccaa 20

<210> 241

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 241

atgtttattg ggcgatccca 20

<210> 242
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 242

aatgtttatt gggcgatccc 20

<210> 243
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 243

gaatgtttat tgggcgatcc 20

<210> 244
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 244

tccaagggaa tgtttattgg 20

<210> 245
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 245

atccaaggga atgtttattg 20

<210> 246

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 246

catccaaggg aatgtttatt 20

<210> 247
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 247

acatccaagg gaatgtttat 20

<210> 248
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 248

tacatccaag ggaatgttta 20

<210> 249
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 249

ctacatccaa gggaatgttt 20

<210> 250
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 250

actacatcca agggaatgtt 20

<210> 251

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 251

gactacatcc aagggaatgt 20

<210> 252
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 252

agactacatc caagggaatg 20

<210> 253
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 253

cagactacat ccaagggaat 20

<210> 254
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 254

tcagactaca tccaagggaa 20

<210> 255
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 255

ctcagactac atccaaggga 20

<210> 256

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 256

gcctcagact acatccaagg 20

<210> 257
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 257

ggcctcagac tacatccaag 20

<210> 258
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 258

gggcctcaga ctacatccaa 20

<210> 259
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 259

caggataaca gatgagttaa 20

<210> 260
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 260

gcaggataac agatgagtta 20

<210> 261

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 261

agcaggataa cagatgagtt 20

<210> 262
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 262

tagcaggata acagatgagt 20

<210> 263
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 263

ctagcaggat aacagatgag 20

<210> 264
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 264

gctagcagga taacagatga 20

<210> 265
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 265

agctagcagg ataacagatg 20

<210> 266

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 266

cagctagcag gataacagat 20

<210> 267
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 267

acagctagca ggataacaga 20

<210> 268
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 268

tacagctagc aggataacag 20

<210> 269
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 269

ctacagctag caggataaca 20

<210> 270
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 270

tctacagcta gcaggataac 20

<210> 271

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 271

ttctacagct agcaggataa 20

<210> 272
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 272

tttctacagc tagcaggata 20

<210> 273
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 273

atttctacag ctagcaggat 20

<210> 274
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 274

catttctaca gctagcagga 20

<210> 275
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 275

acatttctac agctagcagg 20

<210> 276

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 276

tacatttcta cagctagcag 20

<210> 277
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 277

atacatttct acagctagca 20

<210> 278
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 278

gatacatttc tacagctagc 20

<210> 279
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 279

acagtgttta atgtttatca 20

<210> 280
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 280

tacagtgttt aatgtttatc 20

<210> 281

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 281

ttacagtgtt taatgtttat 20

<210> 282
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 282

attacagtgt ttaatgttta 20

<210> 283
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 283

gattacagtg tttaatgttt 20

<210> 284
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 284

agattacagt gtttaatgtt 20

<210> 285
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 285

aagattacag tgtttaatgt 20

<210> 286

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 286

taagattaca gtgtttaatg 20

<210> 287
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 287

ttaagattac agtgtttaat 20

<210> 288
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 288

caaatcttcc aagtgatcat 20

<210> 289
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 289

acaaatcttc caagtgatca 20

<210> 290
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 290

tacaaatctt ccaagtgatc 20

<210> 291

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 291

tatacaaatc ttccaagtga 20

<210> 292
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 292

ctatacaaat cttccaagtg 20

<210> 293
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 293

actatacaaa tcttccaagt 20

<210> 294
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 294

aactatacaa atcttccaag 20

<210> 295
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 295

aaactataca aatcttccaa 20

<210> 296

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 296

aaaactatac aaatcttcca 20

<210> 297
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 297

taaaactata caaatcttcc 20

<210> 298
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 298

ataaaactat acaaatcttc 20

<210> 299
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 299

tataaaacta tacaaatctt 20

<210> 300
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 300

ttataaaact atacaaatct 20

<210> 301

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 301

tttataaaac tatacaaatc 20

<210> 302
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 302

ttttataaaa ctatacaaat 20

<210> 303
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 303

gttttataaa actatacaaa 20

<210> 304
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 304

agttttataa aactatacaa 20

<210> 305
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 305

gagttttata aaactataca 20

<210> 306

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 306

cattgaaaca gacattttaa 20

<210> 307
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 307

gtcattgaaa cagacatttt 20

<210> 308
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 308

ggtcattgaa acagacattt 20

<210> 309
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 309

aggtcattga aacagacatt 20

<210> 310
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 310

caggtcattg aaacagacat 20

<210> 311

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 311

acaggtcatt gaaacagaca 20

<210> 312
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 312

tacaggtcat tgaaacagac 20

<210> 313
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 313

aatacaggtc attgaaacag 20

<210> 314
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 314

aaatacaggt cattgaaaca 20

<210> 315
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 315

aaaatacagg tcattgaaac 20

<210> 316

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 316

caaaatacag gtcattgaaa 20

<210> 317
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 317

ccttgccttc tgctcgaaat 20

<210> 318
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 318

aataaagttg acctcttttt 20

<210> 319
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 319

ctctgatata aaaatcttgt 20

<210> 320
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 320

gccccgcggc ggcctcggtc 20

<210> 321

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 321

gctatcgcca ttattacaag 20

<210> 322
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 322

ctcaaatgtg aaagttgtcc 20

<210> 323
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 323

gttctatatt caataaatgc 20

<210> 324
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 324

aattaaagtt cccaaataca 20

<210> 325
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 325

gatcattaca aaagttaaga 20

<210> 326

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 326

ccttctctgc ccttgcagcc 20

<210> 327
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 327

acccaaataa ctatgttgta 20

<210> 328
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 328

ccaggtttta aacttaacaa 20

<210> 329
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 329

atctcaggac taaaataaac 20

<210> 330
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 330

aaataactat gttgtagacc 20

<210> 331

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 331

aagaaccttt tccagaaaat 20

<210> 332
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 332

ggaacagaaa caagtctatg 20

<210> 333
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 333

agaaagctat cgccattatt 20

<210> 334
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 334

ttcccaaata cattctaaaa 20

<210> 335
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 335

aactgctcta ggcctgtgtc 20

<210> 336

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 336

aaatggatca aatctgatca 20

<210> 337
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 337

gtaggtgcac atcaaaatca 20

<210> 338
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 338

tctgatataa aaatcttgtc 20

<210> 339
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 339

accatatgaa ctccagaaag 20

<210> 340
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 340

aacatcaagg tagttcatga 20

<210> 341

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 341

gcaattacag aaatggatca 20

<210> 342
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 342

ttttaagcat attccaaagt 20

<210> 343
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 343

tcaaccccca gctcaaacac 20

<210> 344
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 344

agaaaaataa cattaatcct 20

<210> 345
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 345

aagattttaa acacggaata 20

<210> 346

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 346

agcagtcaca ttgcccaagt 20

<210> 347
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 347

cagtgtttaa tgtttatcag 20

<210> 348
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 348

gcaaaataca ggtcattgaa 20

<210> 349
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 349

ggcaaaatac aggtcattga 20

<210> 350
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 350

tggcaaaata caggtcattg 20

<210> 351

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 351

ctggcaaaat acaggtcatt 20

<210> 352
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 352

tctggcaaaa tacaggtcat 20

<210> 353
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 353

gtctggcaaa atacaggtca 20

<210> 354
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 354

agtctggcaa aatacaggtc 20

<210> 355
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 355

aagtctggca aaatacaggt 20

<210> 356

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 356

taagtctggc aaaatacagg 20

<210> 357
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 357

ttaagtctgg caaaatacag 20

<210> 358
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 358

gtttaatacc atctgtgat 20

<210> 359
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 359

aagtttaata cccatctgtg 20

<210> 360
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 360

caagtttaat acccatctgt 20

<210> 361

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 361

acaagtttaa tacccatctg 20

<210> 362
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 362

gacaagttta atacccatct 20

<210> 363
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 363

tgacaagttt aatacccatc 20

<210> 364
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 364

ctgacaagtt taatacccat 20

<210> 365
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 365

tctgacaagt ttaataccca 20

<210> 366

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 366

ttctgacaag tttaataccc 20

<210> 367
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 367

attctgacaa gtttaatacc 20

<210> 368
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 368

aattctgaca agtttaatac 20

<210> 369
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 369

aaattctgac aagtttaata 20

<210> 370
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 370

gaaattctga caagtttaat 20

<210> 371

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 371

agaaattctg acaagtttaa 20

<210> 372
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 372

aagaaattct gacaagttta 20

<210> 373
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 373

ttattcacag gcttgaatga 20

<210> 374
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 374

tttattcaca ggcttgaatg 20

<210> 375
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 375

ttttattcac aggcttgaat 20

<210> 376

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 376

ttttattca caggcttgaa 20

<210> 377
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 377

gtttttattc acaggcttga 20

<210> 378
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 378

gggtttttat tcacaggctt 20

<210> 379
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 379

cagggttttt attcacaggc 20

<210> 380
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 380

acagggtttt tattcacagg 20

<210> 381

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 381

tacagggttt ttattcacag 20

<210> 382
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 382

catacagggt ttttattcac 20

<210> 383
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 383

gccatacagg gtttttattc 20

<210> 384
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 384

tgccatacag ggtttttatt 20

<210> 385
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 385

gtgccataca gggtttttat 20

<210> 386

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 386

agtgccatac agggttttta 20

<210> 387
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 387

tggaaaaact caaatgtgaa 20

<210> 388
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 388

tttccctttc ttttccacac 20

<210> 389
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 389

tctttccctt tcttttccac 20

<210> 390
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 390

taccttctct gcccttgcag 20

<210> 391

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 391

gcaagggcca aggctgctgc 20

<210> 392
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 392

aaagctaaat tatgaattaa 20

<210> 393
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 393

ctaatgaagg ctcagtatga 20

<210> 394
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 394

ggagtcaaat gccaaagaac 20

<210> 395
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 395

tgaattaaag ttcccaaata 20

<210> 396

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 396

acttggtgca ggcagaatat 20

<210> 397
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 397

cctctgatat aaaaatcttg 20

<210> 398
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 398

aaagttggag agagtttctg 20

<210> 399
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 399

tctctgccct tgcagcccaa 20

<210> 400
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 400

ttacttggtg caggcagaat 20

<210> 401

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 401

aatggagtca aatgccaaag 20

<210> 402
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 402

tatgaattaa agttcccaaa 20

<210> 403
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 403

agttctatat tcaataaatg 20

<210> 404
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 404

tacaagtagt ataccatatg 20

<210> 405
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 405

tagccttaga gctgtacaaa 20

<210> 406

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 406

gtccccattt gtcaattcct 20

<210> 407
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 407

aacctgccta ctggcagagc 20

<210> 408
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 408

cttgttccca cactcaatgc 20

<210> 409
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 409

acaagtcatg ataacctgca 20

<210> 410
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 410

tgttttccaa actcagatct 20

<210> 411

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 411

agaacctcat aatattagaa 20

<210> 412
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 412

ggttttaaac ttaacaaaat 20

<210> 413
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 413

ctctggtgta tttttagtaa 20

<210> 414
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 414

tatctctgca tatctggaaa 20

<210> 415
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 415

cagccttttt aacccaaaag 20

<210> 416

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 416

tggaatgctc cactatccaa 20

<210> 417
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 417

cgttcagaag tttgtctctg 20

<210> 418
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 418

ctgctcaggg aaggtggaaa 20

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

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 419

tcaagagaag ctaggaaaac 20

<210> 420
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 420

tccctttctt ttccacacct 20

<210> 421

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 421

ttgttcccac actcaatgca 20

<210> 422
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 422

tcaccagcac agcacaacac 20

<210> 423
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 423

cctgggatca ttacaaaagt 20

<210> 424
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 424

agtagtatac catatgaact 20

<210> 425
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 425

tctaatatgg tcaaatgtaa 20

<210> 426

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 426

ggttgggctc tggtgtattt 20

<210> 427
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 427

tgcccttac ttggtgcagg 20

<210> 428
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 428

agagagtttc tgaacaaaga 20

<210> 429
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 429

gaatttcagc aattacagaa 20

<210> 430
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 430

acaagttaaa caagtcatga 20

<210> 431

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 431

tgtgcccttt acttggtgca 20

<210> 432
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 432

ttaggaggag gaaaaggacc 20

<210> 433
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 433

actggcagag caattttaaa 20

<210> 434
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 434

agtcaaatgc caaagaacct 20

<210> 435
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 435

aagcatcaga tggattaggg 20

<210> 436

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 436

gtccgcggga ccctcaggaa 20

<210> 437
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 437

caattacaga aatggatcaa 20

<210> 438
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 438

gctgtcaagt aatcactacc 20

<210> 439
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 439

agtgcaaagt tggagagagt 20

<210> 440
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 440

acttgcttcc aatcccaaat 20

<210> 441

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 441

aactcaaatg tgaaagttgt 20

<210> 442
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 442

ttttagtaag atcttcaaat 20

<210> 443
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 443

atttcagcaa ttacagaaat 20

<210> 444
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 444

ttaagtgtcc ccatttgtca 20

<210> 445
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 445

ttagcaacct gcctactggc 20

<210> 446

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 446

tattacaaga gttaagcatc 20

<210> 447
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 447

atgttgaata tacatgtaca 20

<210> 448
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 448

tttgtctctg accatcttag 20

<210> 449
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 449

ttttccacca gttggtaact 20

<210> 450
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 450

caacagcttc ccacaagtta 20

<210> 451

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 451

caaatgtgaa agttgtccct 20

<210> 452
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 452

gctaccttct ctgcccttgc 20

<210> 453
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 453

tcttagcaga acagtgttct 20

<210> 454
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 454

atacattcta aaaagaaaca 20

<210> 455
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 455

gcacatattt acaagtagta 20

<210> 456

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 456

gggtcaccag cacagcacaa 20

<210> 457
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 457

gtgcaagggc caaggctgct 20

<210> 458
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 458

acctgggttc atgcatggat 20

<210> 459
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 459

atcactattt gaaactaaat 20

<210> 460
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 460

atacaataaa gttgacctct 20

<210> 461

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 461

ttttaaactt aacaaaatgt 20

<210> 462
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 462

ctccccgcgc tcccgccacg 20

<210> 463
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 463

gaaggctcag tatgaagaga 20

<210> 464
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 464

agaaaacagc tgatttacct 20

<210> 465
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 465

ccacaagtta aacaagtcat 20

<210> 466

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 466

caaatttgca aacaagtagc 20

<210> 467
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 467

cctaatttga actgcaagta 20

<210> 468
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 468

aaaaaactca tctccccagc 20

<210> 469
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 469

aggctcagta tgaagagatc 20

<210> 470
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 470

tgttatcaag agcacagggc 20

<210> 471

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 471

cctcaaaagg gagatggtaa 20

<210> 472
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 472

agtatgggtc accagcacag 20

<210> 473
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 473

tcacaatcta gtgcagttac 20

<210> 474
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 474

caagtgagaa acccaatcct 20

<210> 475
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 475

agaaaatctg gccattttaa 20

<210> 476

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 476

acaggtaatg gtgctccgtg 20

<210> 477
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 477

tgaaaggctt tcagaaaaca 20

<210> 478
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 478

caggcaagtt acaggaagca 20

<210> 479
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 479

cagcaagctg cttaactgct 20

<210> 480
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 480

tgttgcaaag acattacctt 20

<210> 481

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 481

gaaactaaat tagcaagatg 20

<210> 482
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 482

tcaagagcac agggccaaaa 20

<210> 483
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 483

aggaggagga aaaggacctc 20

<210> 484
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 484

cctcagcctt tttaacccaa 20

<210> 485
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 485

ctatgttgta gaccaccaca 20

<210> 486

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 486

ctccgtggct acatacagaa 20

<210> 487
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 487

tttatctgga tctttagaaa 20

<210> 488
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 488

aaaaaaagga aagtgaaagt 20

<210> 489
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 489

ggttcatgca tggattctca 20

<210> 490
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 490

ctgcaaagtg tcacacaaac 20

<210> 491

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 491

ttcagaagta ccaaagggta 20

<210> 492
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 492

taaaagcatt ccagcatttg 20

<210> 493
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 493

tagtatacca tatgaactcc 20

<210> 494
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 494

tgcatatctg gaaagctgga 20

<210> 495
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 495

cttaactgct ctaggcctgt 20

<210> 496

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 496

aggcaccgac cgggcggcac 20

<210> 497
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 497

tgcaaagttg gagagagttt 20

<210> 498
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 498

tcctcaaaag ggagatggta 20

<210> 499
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 499

agtataccat atgaactcca 20

<210> 500
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 500

tatttgtaca tgttgaatat 20

<210> 501

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 501

acccaaaagg tgtatgtctc 20

<210> 502
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 502

ctttggaaaa aaaggaaagt 20

<210> 503
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 503

gggagaaagg caggcaagtt 20

<210> 504
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 504

ttaagcccag gaagtaaaag 20

<210> 505
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 505

agacattacc tttaaacatt 20

<210> 506

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 506

gtggcttaag aaatgctccg 20

<210> 507
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 507

gtgagaaggg aacagaaaca 20

<210> 508
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 508

aaaagcatca gatggattag 20

<210> 509
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 509

ttccaccagt tggtaacttc 20

<210> 510
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 510

tttttagtaa gatcttcaaa 20

<210> 511

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 511

atctgtgtcc aaatcccagg 20

<210> 512
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 512

taagatcttc aaataagcta 20

<210> 513
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 513

atcaactctt tccctttctt 20

<210> 514
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 514

tgtgtcctca aaagggagat 20

<210> 515
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 515

tacctcctcc caacaatacc 20

<210> 516

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 516

ttctgcttta caactatggc 20

<210> 517
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 517

gtacatgttg aatatacatg 20

<210> 518
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 518

tttgtggcta atcttaaggt 20

<210> 519
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 519

tcctgcctca gccttttaa 20

<210> 520
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 520

cggtgtccgc gggaccctca 20

<210> 521

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 521

gaaatggatc aaatctgatc 20

<210> 522
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 522

ggtagttcat gagctaaatt 20

<210> 523
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 523

aatggagtct cgactagttt 20

<210> 524
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 524

caagtatggg tcaccagcac 20

<210> 525
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 525

ggtgtccgcg ggaccctcag 20

<210> 526

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 526

cgccacgcgc aggcccagcc 20

<210> 527
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 527

tctaggcctg tgtcctcaaa 20

<210> 528
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 528

actgtcctgg gctaatgaag 20

<210> 529
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 529

aagcatcttg ttacctctct 20

<210> 530
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 530

gcccaggaag taaaagcatt 20

<210> 531

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 531

gtaagatctt caaataagct 20

<210> 532
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 532

aaagggagat ggtaatcttg 20

<210> 533
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 533

gccaaggctg ctgccttaca 20

<210> 534
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 534

cagactaact gttcctgtcc 20

<210> 535
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 535

tttgtcaatt cctttaagcc 20

<210> 536

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 536

actacctcct cccaacaata 20

<210> 537
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 537

tacctctctt catcctttgg 20

<210> 538
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 538

actgctctag gcctgtgtcc 20

<210> 539
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 539

cctcctccca acaataccca 20

<210> 540
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 540

ggcaggcaag ttacaggaag 20

<210> 541

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 541

tcgcccactc tggccccaaa 20

<210> 542
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 542

cctcgcccac tctggcccca 20

<210> 543
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 543

cgcctcgccc actctggccc 20

<210> 544
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 544

cgcgcctcgc ccactctggc 20

<210> 545
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 545

tccgcgcctc gcccactctg 20

<210> 546

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 546

cctccgcgcc tcgcccactc 20

<210> 547
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 547

gacctccgcg cctcgcccac 20

<210> 548
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 548

cagacctccg cgcctcgccc 20

<210> 549
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 549

gccagacctc cgcgcctcgc 20

<210> 550
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 550

aggccagacc tccgcgcctc 20

<210> 551

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 551

ataggccaga cctccgcgcc 20

<210> 552
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 552

ttataggcca gacctccgcg 20

<210> 553
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 553

ctttataggc cagacctccg 20

<210> 554
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 554

tactttatag gccagacctc 20

<210> 555
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 555

actactttat aggccagacc 20

<210> 556

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 556

cgactacttt ataggccaga 20

<210> 557
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 557

cgcgactact ttataggcca 20

<210> 558
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 558

tccgcgacta ctttataggc 20

<210> 559
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 559

tctccgcgac tactttatag 20

<210> 560
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 560

cgtctccgcg actactttat 20

<210> 561

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 561

cccgtctccg cgactacttt 20

<210> 562
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 562

accccgtctc cgcgactact 20

<210> 563
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 563

gcaccccgtc tccgcgacta 20

<210> 564
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 564

cagcaccccg tctccgcgac 20

<210> 565
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 565

accagcaccc cgtctccgcg 20

<210> 566

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 566

aaaccagcac cccgtctccg 20

<210> 567
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 567

gcaaaccagc accccgtctc 20

<210> 568
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 568

acgcaaacca gcaccccgtc 20

<210> 569
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 569

cgacgcaaac cagcaccccg 20

<210> 570
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 570

tacgacgcaa accagcaccc 20

<210> 571

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 571

actacgacgc aaaccagcac 20

<210> 572
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 572

agactacgac gcaaaccagc 20

<210> 573
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 573

ggagactacg acgcaaacca 20

<210> 574
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 574

caggagacta cgacgcaaac 20

<210> 575
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 575

tgcaggagac tacgacgcaa 20

<210> 576

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 576

gctgcaggag actacgacgc 20

<210> 577
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 577

gcaacggaaa ccccagacgc 20

<210> 578
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 578

ctgcaacgga aaccccagac 20

<210> 579
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 579

gactgcaacg gaaaccccag 20

<210> 580
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 580

ggactgcaac ggaaacccca 20

<210> 581

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 581

aggactgcaa cggaaacccc 20

<210> 582
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 582

tccgaggact gcaacggaaa 20

<210> 583
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 583

gttccgagga ctgcaacgga 20

<210> 584
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 584

tggttccgag gactgcaacg 20

<210> 585
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 585

cctggttccg aggactgcaa 20

<210> 586

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 586

gtcctggttc cgaggactgc 20

<210> 587
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 587

aggtcctggt tccgaggact 20

<210> 588
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 588

cgaggtcctg gttccgagga 20

<210> 589
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 589

gccgaggtcc tggttccgag 20

<210> 590
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 590

acgccgaggt cctggttccg 20

<210> 591

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 591

ccacgccgag gtcctggttc 20

<210> 592
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 592

ggccacgccg aggtcctggt 20

<210> 593
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 593

gctaggccac gccgaggtcc 20

<210> 594
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 594

tcgctaggcc acgccgaggt 20

<210> 595
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 595

actcgctagg ccacgccgag 20

<210> 596

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 596

taactcgcta ggccacgccg 20

<210> 597
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 597

cataactcgc taggccacgc 20

<210> 598
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 598

gccataactc gctaggccac 20

<210> 599
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 599

tcgccataac tcgctaggcc 20

<210> 600
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 600

cgtcgccata actcgctagg 20

<210> 601

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 601

cagcacgcac acggccttcg 20

<210> 602
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 602

gccgtcgccc ttcagcacgc 20

<210> 603
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 603

ggccgtcgcc cttcagcacg 20

<210> 604
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 604

gggccgtcgc ccttcagcac 20

<210> 605
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 605

ctgggccgtc gcccttcagc 20

<210> 606

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 606

cactgggccg tcgcccttca 20

<210> 607
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 607

tgcactgggc cgtcgccctt 20

<210> 608
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 608

cctgcactgg gccgtcgccc 20

<210> 609
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 609

atgccctgca ctgggccgtc 20

<210> 610
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 610

tgatgccctg cactgggccg 20

<210> 611

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 611

gatgatgccc tgcactgggc 20

<210> 612
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 612

ttgatgatgc cctgcactgg 20

<210> 613
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 613

ggcgatccca ttacacc 18

<210> 614
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 614

tcgaaattga tgatgccctg 20

<210> 615
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 615

gctcgaaatt gatgatgccc 20

<210> 616

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 616

ctgctcgaaa ttgatgatgc 20

<210> 617
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 617

ttctgctcga aattgatgat 20

<210> 618
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 618

ttaatgcttc cccacacctt 20

<210> 619
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 619

ctttaatgct tccccacacc 20

<210> 620
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 620

tcctttaatg cttccccaca 20

<210> 621

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 621

tcagtccttt aatgcttccc 20

<210> 622
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 622

agtcagtcct ttaatgcttc 20

<210> 623
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 623

tcagtcagtc ctttaatgct 20

<210> 624
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 624

cttcagtcag tcctttaatg 20

<210> 625
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 625

gccttcagtc agtcctttaa 20

<210> 626

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 626

gcaggccttc agtcagtcct 20

<210> 627
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 627

atgcaggcct tcagtcagtc 20

<210> 628
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 628

ccatgcaggc cttcagtcag 20

<210> 629
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 629

catgaacatg gaatccatgc 20

<210> 630
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 630

ctcatgaaca tggaatccat 20

<210> 631

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 631

aactcatgaa catggaatcc 20

<210> 632
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 632

ccaaactcat gaacatggaa 20

<210> 633
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 633

ctccaaactc atgaacatgg 20

<210> 634
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 634

atctccaaac tcatgaacat 20

<210> 635
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 635

ttatctccaa actcatgaac 20

<210> 636

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 636

tattatctcc aaactcatga 20

<210> 637
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 637

tgtattatct ccaaactcat 20

<210> 638
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 638

ctgctgtatt atctccaaac 20

<210> 639
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 639

gcctgctgta ttatctccaa 20

<210> 640
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 640

cagcctgctg tattatctcc 20

<210> 641

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 641

tacagcctgc tgtattatct 20

<210> 642
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 642

ggtacagcct gctgtattat 20

<210> 643
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 643

ctggtacagc ctgctgtatt 20

<210> 644
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 644

cactggtaca gcctgctgta 20

<210> 645
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 645

tgcactggta cagcctgctg 20

<210> 646

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 646

cctgcactgg tacagcctgc 20

<210> 647
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 647

ttctggatag aggattaaag 20

<210> 648
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 648

ttttctggat agaggattaa 20

<210> 649
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 649

tgttttctgg atagaggatt 20

<210> 650
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 650

cgtgttttct ggatagagga 20

<210> 651

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 651

accgtgtttt ctggatagag 20

<210> 652
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 652

ccaccgtgtt ttctggatag 20

<210> 653
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 653

gcccaccgtg ttttctggat 20

<210> 654
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 654

tggcccaccg tgttttctgg 20

<210> 655
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 655

tttggcccac cgtgttttct 20

<210> 656

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 656

cctttggccc accgtgtttt 20

<210> 657
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 657

agtctccaac atgcctctct 20

<210> 658
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 658

caagtctcca acatgcctct 20

<210> 659
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 659

cccaagtctc caacatgcct 20

<210> 660
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 660

attgcccaag tctccaacat 20

<210> 661

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 661

acattgccca agtctccaac 20

<210> 662
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 662

tcacattgcc caagtctcca 20

<210> 663
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 663

agtcacattg cccaagtctc 20

<210> 664
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 664

gcagtcacat tgcccaagtc 20

<210> 665
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 665

cagcagtcac attgcccaag 20

<210> 666

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 666

gtcagcagtc acattgccca 20

<210> 667
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 667

ttgtcagcag tcacattgcc 20

<210> 668
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 668

ctttgtcagc agtcacattg 20

<210> 669
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 669

atctttgtca gcagtcacat 20

<210> 670
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 670

ccatctttgt cagcagtcac 20

<210> 671

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 671

caccatcttt gtcagcagtc 20

<210> 672
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 672

cacaccatct ttgtcagcag 20

<210> 673
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 673

gccacaccat ctttgtcagc 20

<210> 674
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 674

cggccacacc atctttgtca 20

<210> 675
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 675

atcggccaca ccatctttgt 20

<210> 676

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 676

acatcggcca caccatcttt 20

<210> 677
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 677

agacacatcg gccacaccat 20

<210> 678
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 678

atagacacat cggccacacc 20

<210> 679
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 679

caatagacac atcggccaca 20

<210> 680
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 680

ttcaatagac acatcggcca 20

<210> 681

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 681

tcttcaatag acacatcggc 20

<210> 682
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 682

aatcttcaat agacacatcg 20

<210> 683
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 683

agaatcttca atagacacat 20

<210> 684
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 684

acagaatctt caatagacac 20

<210> 685
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 685

tcacagaatc ttcaatagac 20

<210> 686

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 686

gatcacagaa tcttcaatag 20

<210> 687
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 687

gagatcacag aatcttcaat 20

<210> 688
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 688

gtgagatcac agaatcttca 20

<210> 689
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 689

gagtgagatc acagaatctt 20

<210> 690
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 690

gagagtgaga tcacagaatc 20

<210> 691

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 691

ctgagagtga gatcacagaa 20

<210> 692
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 692

tcctgagagt gagatcacag 20

<210> 693
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 693

ggtctcctga gagtgagatc 20

<210> 694
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 694

atggtctcct gagagtgaga 20

<210> 695
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 695

caatggtctc ctgagagtga 20

<210> 696

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 696

tgcaatggtc tcctgagagt 20

<210> 697
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 697

gatgcaatgg tctcctgaga 20

<210> 698
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 698

atgatgcaat ggtctcctga 20

<210> 699
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 699

caatgatgca atggtctcct 20

<210> 700
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 700

gccaatgatg caatggtctc 20

<210> 701

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 701

cggccaatga tgcaatggtc 20

<210> 702
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 702

tgcggccaat gatgcaatgg 20

<210> 703
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 703

tgtgcggcca atgatgcaat 20

<210> 704
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 704

agtgtgcggc caatgatgca 20

<210> 705
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 705

ccagtgtgcg gccaatgatg 20

<210> 706

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 706

caccagtgtg cggccaatga 20

<210> 707
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 707

ggaccaccag tgtgcggcca 20

<210> 708
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 708

atggaccacc agtgtgcggc 20

<210> 709
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 709

tttcatggac caccagtgtg 20

<210> 710
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 710

tttttcatgg accaccagtg 20

<210> 711

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 711

gctttttcat ggaccaccag 20

<210> 712
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 712

tgtctttgta ctttcttcat 20

<210> 713
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 713

cctgtctttg tactttcttc 20

<210> 714
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 714

ttcctgtctt tgtactttct 20

<210> 715
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 715

gtttcctgtc tttgtacttt 20

<210> 716

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 716

aagccaaacg acttccagcg 20

<210> 717
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 717

acaagccaaa cgacttccag 20

<210> 718
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 718

ccacaagcca aacgacttcc 20

<210> 719
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 719

caccacaagc caaacgactt 20

<210> 720
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 720

tacaccacaa gccaaacgac 20

<210> 721

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 721

attacaccac aagccaaacg 20

<210> 722
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 722

caattacacc acaagccaaa 20

<210> 723
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 723

aggataacag atgagttaag 20

<210> 724
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 724

ggatacattt ctacagctag 20

<210> 725
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 725

caggatacat ttctacagct 20

<210> 726

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 726

atcaggatac atttctacag 20

<210> 727
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 727

ttatcaggat acatttctac 20

<210> 728
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 728

gtttatcagg atacatttct 20

<210> 729
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 729

atgtttatca ggatacattt 20

<210> 730
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 730

taatgtttat caggatacat 20

<210> 731

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 731

tttaatgttt atcaggatac 20

<210> 732
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 732

tgtttaatgt ttatcaggat 20

<210> 733
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 733

agtgtttaat gtttatcagg 20

<210> 734
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 734

tttaagatta cagtgtttaa 20

<210> 735
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 735

cttttaagat tacagtgttt 20

<210> 736

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 736

cacttttaag attacagtgt 20

<210> 737
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 737

tacactttta agattacagt 20

<210> 738
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 738

attacacttt taagattaca 20

<210> 739
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 739

caattacact tttaagatta 20

<210> 740
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 740

cacacaatta cacttttaag 20

<210> 741

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 741

gtcacacaat tacactttta 20

<210> 742
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 742

aagtcacaca attacacttt 20

<210> 743
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 743

aaaagtcaca caattacact 20

<210> 744
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 744

gaaaaagtca cacaattaca 20

<210> 745
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 745

ctgaaaaagt cacacaatta 20

<210> 746

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 746

ctctgaaaaa gtcacacaat 20

<210> 747
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 747

aactctgaaa aagtcacaca 20

<210> 748
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 748

gcaactctga aaaagtcaca 20

<210> 749
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 749

aagcaactct gaaaaagtca 20

<210> 750
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 750

ttaaagcaac tctgaaaaag 20

<210> 751

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 751

ctttaaagca actctgaaaa 20

<210> 752
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 752

tactttaaag caactctgaa 20

<210> 753
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 753

ggtactttaa agcaactctg 20

<210> 754
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 754

caggtacttt aaagcaactc 20

<210> 755
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 755

tacaggtact ttaaagcaac 20

<210> 756

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 756

actacaggta ctttaaagca 20

<210> 757
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 757

tcactacagg tactttaaag 20

<210> 758
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 758

tctcactaca ggtactttaa 20

<210> 759
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 759

tttctcacta caggtacttt 20

<210> 760
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 760

agtttctcac tacaggtact 20

<210> 761

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 761

tcagtttctc actacaggta 20

<210> 762
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 762

taaatcagtt tctcactaca 20

<210> 763
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 763

atcataaatc agtttctcac 20

<210> 764
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 764

tgatcataaa tcagtttctc 20

<210> 765
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 765

agtgatcata aatcagtttc 20

<210> 766

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 766

caagtgatca taaatcagtt 20

<210> 767
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 767

tccaagtgat cataaatcag 20

<210> 768
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 768

cttccaagtg atcataaatc 20

<210> 769
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 769

atcttccaag tgatcataaa 20

<210> 770
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 770

aaatcttcca agtgatcata 20

<210> 771

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 771

ctgagtttta taaaactata 20

<210> 772
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 772

ttaactgagt tttataaaac 20

<210> 773
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 773

ttttaactga gttttataaa 20

<210> 774
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 774

cattttaact gagttttata 20

<210> 775
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 775

gacattttaa ctgagtttta 20

<210> 776

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 776

cagacatttt aactgagttt 20

<210> 777
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 777

aacagacatt ttaactgagt 20

<210> 778
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 778

gaaacagaca ttttaactga 20

<210> 779
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 779

ttgaaacaga cattttaact 20

<210> 780
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 780

tttaagtctg gcaaaataca 20

<210> 781

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 781

gatttaagtc tggcaaaata 20

<210> 782
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 782

gtgatttaag tctggcaaaa 20

<210> 783
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 783

ctgtgattta agtctggcaa 20

<210> 784
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 784

atctgtgatt taagtctggc 20

<210> 785
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 785

acccatctgt gatttaagtc 20

<210> 786

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 786

atacccatct gtgatttaag 20

<210> 787
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 787

taatacccat ctgtgattta 20

<210> 788
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 788

aaagaaattc tgacaagttt 20

<210> 789
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 789

acaaagaaat tctgacaagt 20

<210> 790
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 790

tgacaaagaa attctgacaa 20

<210> 791

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 791

aatgacaaag aaattctgac 20

<210> 792
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 792

tgaatgacaa agaaattctg 20

<210> 793
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 793

cttgaatgac aaagaaattc 20

<210> 794
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 794

ggcttgaatg acaaagaaat 20

<210> 795
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 795

caggcttgaa tgacaaagaa 20

<210> 796

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 796

cacaggcttg aatgacaaag 20

<210> 797
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 797

ttcacaggct tgaatgacaa 20

<210> 798
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 798

tattcacagg cttgaatgac 20

<210> 799
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 799

ataagtgcca tacagggttt 20

<210> 800
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 800

cataataagt gccatacagg 20

<210> 801

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 801

tagcctcata ataagtgcca 20

<210> 802
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 802

aatagcctca taataagtgc 20

<210> 803
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 803

ttaatagcct cataataagt 20

<210> 804
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 804

tcttttaata gcctcataat 20

<210> 805
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 805

attcttttaa tagcctcata 20

<210> 806

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 806

ttggattctt ttaatagcct 20

<210> 807
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 807

atttggattc ttttaatagc 20

<210> 808
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 808

gaatttggat tcttttaata 20

<210> 809
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 809

ttgaatttgg attcttttaa 20

<210> 810
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 810

gtttgaattt ggattctttt 20

<210> 811

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 811

tagtttgaat ttggattctt 20

<210> 812
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 812

tttagtttga atttggattc 20

<210> 813
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 813

tttttagttt gaatttggat 20

<210> 814
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 814

ttttttagt ttgaatttgg 20

<210> 815
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 815

cgtttcctgt ctttgtactt 20

<210> 816

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 816

caagccaaac gacttccagc 20

<210> 817
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 817

cacaagccaa acgacttcca 20

<210> 818
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 818

accacaagcc aaacgacttc 20

<210> 819
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 819

acaccacaag ccaaacgact 20

<210> 820
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 820

ttacaccaca agccaaacga 20

<210> 821

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 821

ggataacaga tgagttaagg 20

<210> 822
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 822

aggatacatt tctacagcta 20

<210> 823
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 823

tcaggataca tttctacagc 20

<210> 824
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 824

tatcaggata catttctaca 20

<210> 825
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 825

tgtttatcag gatacatttc 20

<210> 826

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 826

aatgtttatc aggatacatt 20

<210> 827
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 827

ttaatgttta tcaggataca 20

<210> 828
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 828

gtttaatgtt tatcaggata 20

<210> 829
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 829

gtgtttaatg tttatcagga 20

<210> 830
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 830

ttttaagatt acagtgttta 20

<210> 831

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 831

acttttaaga ttacagtgtt 20

<210> 832
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 832

acacttttaa gattacagtg 20

<210> 833
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 833

ttacactttt aagattacag 20

<210> 834
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 834

aattacactt ttaagattac 20

<210> 835
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 835

acacaattac acttttaaga 20

<210> 836

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 836

tcacacaatt acacttttaa 20

<210> 837
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 837

aaagtcacac aattacactt 20

<210> 838
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 838

tgaaaaagtc acacaattac 20

<210> 839
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 839

tctgaaaaag tcacacaatt 20

<210> 840
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 840

actctgaaaa agtcacacaa 20

<210> 841

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 841

agregando aaaaagtcac 20

<210> 842
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 842

actttaaagc aactctgaaa 20

<210> 843
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 843

gtactttaaa gcaactctga 20

<210> 844
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 844

aggtacttta aagcaactct 20

<210> 845
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 845

cactacaggt actttaaagc 20

<210> 846

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 846

ttctcactac aggtacttta 20

<210> 847
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 847

gtttctcact acaggtactt 20

<210> 848
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 848

cagtttctca ctacaggtac 20

<210> 849
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 849

atcagtttct cactacaggt 20

<210> 850
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 850

aaatcagttt ctcactacag 20

<210> 851

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 851

tcataaatca gtttctcact 20

<210> 852
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 852

gtgatcataa atcagtttct 20

<210> 853
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 853

aagtgatcat aaatcagttt 20

<210> 854
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 854

ccaagtgatc ataaatcagt 20

<210> 855
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 855

ttccaagtga tcataaatca 20

<210> 856

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 856

tcttccaagt gatcataaat 20

<210> 857
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 857

taactgagtt ttataaaact 20

<210> 858
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 858

aaacagacat tttaactgag 20

<210> 859
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 859

tgaaacagac attttaactg 20

<210> 860
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 860

atttaagtct ggcaaaatac 20

<210> 861

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 861

tgtgatttaa gtctggcaaa 20

<210> 862
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 862

tctgtgattt aagtctggca 20

<210> 863
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 863

catctgtgat ttaagtctgg 20

<210> 864
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 864

cccatctgtg atttaagtct 20

<210> 865
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 865

tacccatctg tgatttaagt 20

<210> 866

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 866

aatacccatc tgtgatttaa 20

<210> 867
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 867

ttaataccca tctgtgattt 20

<210> 868
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 868

gacaaagaaa ttctgacaag 20

<210> 869
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 869

gaatgacaaa gaaattctga 20

<210> 870
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 870

aggcttgaat gacaaagaaa 20

<210> 871

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 871

taagtgccat acagggtttt 20

<210> 872
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 872

ataataagtg ccatacaggg 20

<210> 873
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 873

cctcataata agtgccatac 20

<210> 874
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 874

agcctcataa taagtgccat 20

<210> 875
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 875

atagcctcat aataagtgcc 20

<210> 876

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 876

cttttaatag cctcataata 20

<210> 877
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 877

ttcttttaat agcctcataa 20

<210> 878
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 878

gattctttta atagcctcat 20

<210> 879
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 879

tggattcttt taatagcctc 20

<210> 880
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 880

tttggattct tttaatagcc 20

<210> 881

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 881

aatttggatt cttttaatag 20

<210> 882
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 882

tgaatttgga ttcttttaat 20

<210> 883
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 883

ttagtttgaa tttggattct 20

<210> 884
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 884

ttttagtttg aatttggatt 20

<210> 885
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 885

tttttagtt tgaatttgga 20

<210> 886

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 886

cagtccttta atgcttcccc 20

<210> 887
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 887

gtcagtcctt taatgcttcc 20

<210> 888
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 888

cagtcagtcc tttaatgctt 20

<210> 889
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 889

ttcagtcagt cctttaatgc 20

<210> 890
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 890

ggccttcagt cagtccttta 20

<210> 891

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 891

tgcaggcctt cagtcagtcc 20

<210> 892
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 892

catgcaggcc ttcagtcagt 20

<210> 893
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 893

tcatgaacat ggaatccatg 20

<210> 894
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 894

actcatgaac atggaatcca 20

<210> 895
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 895

ctgtattatc tccaaactca 20

<210> 896

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 896

actggtacag cctgctgtat 20

<210> 897
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 897

gcactggtac agcctgctgt 20

<210> 898
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 898

ctgcactggt acagcctgct 20

<210> 899
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 899

acctgcactg gtacagcctg 20

<210> 900
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 900

tttctggata gaggattaaa 20

<210> 901

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 901

gttttctgga tagaggatta 20

<210> 902
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 902

ccgtgttttc tggatagagg 20

<210> 903
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 903

caccgtgttt tctggataga 20

<210> 904
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 904

cccaccgtgt tttctggata 20

<210> 905
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 905

ggcccaccgt gttttctgga 20

<210> 906

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 906

ttggcccacc gtgttttctg 20

<210> 907
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 907

ctttggccca ccgtgttttc 20

<210> 908
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 908

tcctttggcc caccgtgttt 20

<210> 909
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 909

aagtctccaa catgcctctc 20

<210> 910
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 910

gcccaagtct ccaacatgcc 20

<210> 911

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 911

ttgcccaagt ctccaacatg 20

<210> 912
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 912

cattgcccaa gtctccaaca 20

<210> 913
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 913

cagtcacatt gcccaagtct 20

<210> 914
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 914

tcagcagtca cattgcccaa 20

<210> 915
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 915

tgtcagcagt cacattgccc 20

<210> 916

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 916

tttgtcagca gtcacattgc 20

<210> 917
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 917

tctttgtcag cagtcacatt 20

<210> 918
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 918

catctttgtc agcagtcaca 20

<210> 919
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 919

accatctttg tcagcagtca 20

<210> 920
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 920

ccacaccatc tttgtcagca 20

<210> 921

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 921

ggccacacca tctttgtcag 20

<210> 922
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 922

cacatcggcc acaccatctt 20

<210> 923
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 923

gacacatcgg ccacaccatc 20

<210> 924
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 924

aatagacaca tcggccacac 20

<210> 925
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 925

tcaatagaca catcggccac 20

<210> 926

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 926

cttcaataga cacatcggcc 20

<210> 927
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 927

atcttcaata gacacatcgg 20

<210> 928
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 928

gaatcttcaa tagacacatc 20

<210> 929
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 929

cagaatcttc aatagacaca 20

<210> 930
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 930

cacagaatct tcaatagaca 20

<210> 931

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 931

atcacagaat cttcaataga 20

<210> 932
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 932

agatcacaga atcttcaata 20

<210> 933
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 933

tgagatcaca gaatcttcaa 20

<210> 934
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 934

agtgagatca cagaatcttc 20

<210> 935
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 935

tgagagtgag atcacagaat 20

<210> 936

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 936

gtctcctgag agtgagatca 20

<210> 937
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 937

tggtctcctg agagtgagat 20

<210> 938
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 938

aatggtctcc tgagagtgag 20

<210> 939
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 939

gcaatggtct cctgagagtg 20

<210> 940
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 940

atgcaatggt ctcctgagag 20

<210> 941

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 941

tgatgcaatg gtctcctgag 20

<210> 942
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 942

aatgatgcaa tggtctcctg 20

<210> 943
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 943

ccaatgatgc aatggtctcc 20

<210> 944
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 944

ggccaatgat gcaatggtct 20

<210> 945
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 945

gcggccaatg atgcaatggt 20

<210> 946

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 946

gtgcggccaa tgatgcaatg 20

<210> 947
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 947

gtgtgcggcc aatgatgcaa 20

<210> 948
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 948

cagtgtgcgg ccaatgatgc 20

<210> 949
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 949

accagtgtgc ggccaatgat 20

<210> 950
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 950

ccaccagtgt gcggccaatg 20

<210> 951

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 951

gaccaccagt gtgcggccaa 20

<210> 952
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 952

tggaccacca gtgtgcggcc 20

<210> 953
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 953

ttcatggacc accagtgtgc 20

<210> 954
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 954

ttttcatgga ccaccagtgt 20

<210> 955
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 955

cttttcatg gaccaccagt 20

<210> 956

<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 956

ccactctggc cccaaac 17

<210> 957
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 957

cccactctgg ccccaaa 17

<210> 958
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 958

gcccactctg gccccaa 17

<210> 959
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 959

cgcccactct ggcccca 17

<210> 960
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 960

cgactacttt ataggcc 17

<210> 961

<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 961

gcgactactt tataggc 17

<210> 962
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 962

cgcgactact ttatagg 17

<210> 963
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 963

ccgcgactac tttatag 17

<210> 964
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 964

cgctgcagga gactacg 17

<210> 965
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 965

acgctgcagg agactac 17

<210> 966

<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 966

tcgcccttca gcacgca 17

<210> 967
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 967

gtcgcccttc agcacgc 17

<210> 968
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 968

cgtcgccctt cagcacg 17

<210> 969
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 969

ccgtcgccct tcagcac 17

<210> 970
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 970

gccgtcgccc ttcagca 17

<210> 971

<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 971

tctgctcgaa attgatg 17

<210> 972
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 972

ttctgctcga aattgat 17

<210> 973
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 973

cttctgctcg aaattga 17

<210> 974
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 974

ccttctgctc gaaattg 17

<210> 975
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 975

tccttctgct cgaaatt 17

<210> 976

<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 976

ttccttctgc tcgaaat 17

<210> 977
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 977

tttccttctg ctcgaaa 17

<210> 978
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 978

ctttccttct gctcgaa 17

<210> 979
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 979

actttccttc tgctcga 17

<210> 980
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 980

tactttcctt ctgctcg 17

<210> 981

<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 981

ttactttcct tctgctc 17

<210> 982
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 982

attactttcc ttctgct 17

<210> 983
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 983

cattactttc cttctgc 17

<210> 984
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 984

ccattacttt ccttctg 17

<210> 985
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 985

tccattactt tccttct 17

<210> 986

<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 986

gtccattact ttccttc 17

<210> 987
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 987

ggtccattac tttcctt 17

<210> 988
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 988

tggtccatta ctttcct 17

<210> 989
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 989

ctggtccatt actttcc 17

<210> 990
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 990

actggtccat tactttc 17

<210> 991

<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 991

cactggtcca ttacttt 17

<210> 992
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 992

tcactggtcc attactt 17

<210> 993
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 993

ttcactggtc cattact 17

<210> 994
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 994

cttcactggt ccattac 17

<210> 995
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 995

ccttcactgg tccatta 17

<210> 996

<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 996

accttcactg gtccatt 17

<210> 997
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 997

caccttcact ggtccat 17

<210> 998
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 998

acaccttcac tggtcca 17

<210> 999
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 999

cacaccttca ctggtcc 17

<210> 1000
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1000

ccacaccttc actggtc 17

<210> 1001

<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1001

cccacacctt cactggt 17

<210> 1002
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1002

ccccacacct tcactgg 17

<210> 1003
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1003

ttccccacac cttcact 17

<210> 1004
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1004

cttccccaca ccttcac 17

<210> 1005
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1005

gcttccccac accttca 17

<210> 1006

<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1006

tgcttcccca caccttc 17

<210> 1007
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1007

atgcttcccc acacctt 17

<210> 1008
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1008

aatgcttccc cacacct 17

<210> 1009
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1009

taatgcttcc ccacacc 17

<210> 1010
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1010

atgcaggcct tcagtca 17

<210> 1011

<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1011

catgcaggcc ttcagtc 17

<210> 1012
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1012

ccatgcaggc cttcagt 17

<210> 1013
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1013

tccatgcagg ccttcag 17

<210> 1014
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1014

atccatgcag gccttca 17

<210> 1015
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1015

aatccatgca ggccttc 17

<210> 1016

<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1016

gaatccatgc aggcctt 17

<210> 1017
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1017

ggaatccatg caggcct 17

<210> 1018
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1018

tggaatccat gcaggcc 17

<210> 1019
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1019

atggaatcca tgcaggc 17

<210> 1020
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1020

catggaatcc atgcagg 17

<210> 1021

<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1021

acatggaatc catgcag 17

<210> 1022
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1022

aacatggaat ccatgca 17

<210> 1023
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1023

gaacatggaa tccatgc 17

<210> 1024
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1024

tgaacatgga atccatg 17

<210> 1025
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1025

atgaacatgg aatccat 17

<210> 1026

<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1026

ctgcactggt acagcct 17

<210> 1027
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1027

cctgcactgg tacagcc 17

<210> 1028
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1028

acctgcactg gtacagc 17

<210> 1029
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1029

gacctgcact ggtacag 17

<210> 1030
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1030

ggacctgcac tggtaca 17

<210> 1031

<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1031

aggacctgca ctggtac 17

<210> 1032
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1032

gaggacctgc actggta 17

<210> 1033
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1033

tgaggacctg cactggt 17

<210> 1034
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1034

gtgaggacct gcactgg 17

<210> 1035
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1035

agtgaggacc tgcactg 17

<210> 1036

<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1036

aagtgaggac ctgcact 17

<210> 1037
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1037

aaagtgagga cctgcac 17

<210> 1038
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1038

taaagtgagg acctgca 17

<210> 1039
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1039

ttaaagtgag gacctgc 17

<210> 1040
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1040

attaaagtga ggacctg 17

<210> 1041

<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1041

gattaaagtg aggacct 17

<210> 1042
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1042

ggattaaagt gaggacc 17

<210> 1043
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1043

aggattaaag tgaggac 17

<210> 1044
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1044

gaggattaaa gtgagga 17

<210> 1045
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1045

agaggattaa agtgagg 17

<210> 1046

<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1046

tagaggatta aagtgag 17

<210> 1047
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1047

atagaggatt aaagtga 17

<210> 1048
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1048

gatagaggat taaagtg 17

<210> 1049
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1049

ggatagagga ttaaagt 17

<210> 1050
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1050

tggatagagg attaaag 17

<210> 1051

<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1051

ctggatagag gattaaa 17

<210> 1052
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1052

tctggataga ggattaa 17

<210> 1053
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1053

ctttggccca ccgtgtt 17

<210> 1054
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1054

cctttggccc accgtgt 17

<210> 1055
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1055

tcctttggcc caccgtg 17

<210> 1056

<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1056

atcctttggc ccaccgt 17

<210> 1057
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1057

catcctttgg cccaccg 17

<210> 1058
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1058

tcatcctttg gcccacc 17

<210> 1059
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1059

ttcatccttt ggcccac 17

<210> 1060
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1060

cttcatcctt tggccca 17

<210> 1061

<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1061

tcttcatcct ttggccc 17

<210> 1062
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1062

ctcttcatcc tttggcc 17

<210> 1063
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1063

tctcttcatc ctttggc 17

<210> 1064
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1064

ctctcttcat cctttgg 17

<210> 1065
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1065

tgcctctctt catcctt 17

<210> 1066

<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1066

atgcctctct tcatcct 17

<210> 1067
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1067

catgcctctc ttcatcc 17

<210> 1068
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1068

acatgcctct cttcatc 17

<210> 1069
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1069

aacatgcctc tcttcat 17

<210> 1070
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1070

caacatgcct ctcttca 17

<210> 1071

<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1071

ccaacatgcc tctcttc 17

<210> 1072
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1072

tccaacatgc ctctctt 17

<210> 1073
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1073

ctccaacatg cctctct 17

<210> 1074
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1074

tctccaacat gcctctc 17

<210> 1075
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1075

gtctccaaca tgcctct 17

<210> 1076

<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1076

agcagtcaca ttgccca 17

<210> 1077
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1077

cagcagtcac attgccc 17

<210> 1078
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1078

agacacatcg gccacac 17

<210> 1079
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1079

cttcaataga cacatcg 17

<210> 1080
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1080

gagatcacag aatcttc 17

<210> 1081

<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1081

ttttcatgg accacca 17

<210> 1082
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1082

cttttcatg gaccacc 17

<210> 1083
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1083

gcttttcat ggaccac 17

<210> 1084
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1084

tgcttttca tggacca 17

<210> 1085
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1085

ctgcttttc atggacc 17

<210> 1086

<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1086

tctgcttttt catggac 17

<210> 1087
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1087

atctgctttt tcatgga 17

<210> 1088
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1088

catctgcttt ttcatgg 17

<210> 1089
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1089

tcatctgctt tttcatg 17

<210> 1090
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1090

gtcatctgct ttttcat 17

<210> 1091

<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1091

agtcatctgc tttttca 17

<210> 1092
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1092

aagtcatctg ctttttc 17

<210> 1093
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1093

caagtcatct gcttttt 17

<210> 1094
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1094

ccaagtcatc tgctttt 17

<210> 1095
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1095

cccaagtcat ctgcttt 17

<210> 1096

<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1096

gcccaagtca tctgctt 17

<210> 1097
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1097

tgcccaagtc atctgct 17

<210> 1098
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1098

ttgcccaagt catctgc 17

<210> 1099
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1099

ccacctttgc ccaagtc 17

<210> 1100
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1100

tccacctttg cccaagt 17

<210> 1101

<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1101

ttccaccttt gcccaag 17

<210> 1102
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1102

tttccacctt tgcccaa 17

<210> 1103
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1103

atttccacct ttgccca 17

<210> 1104
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1104

catttccacc tttgccc 17

<210> 1105
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1105

tcatttccac ctttgcc 17

<210> 1106

<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1106

ttcatttcca cctttgc 17

<210> 1107
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1107

tcttcatttc caccttt 17

<210> 1108
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1108

ctttcttcat ttccacc 17

<210> 1109
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1109

actttcttca tttccac 17

<210> 1110
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1110

tactttcttc atttcca 17

<210> 1111

<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1111

aattacacca caagcca 17

<210> 1112
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1112

caattacacc acaagcc 17

<210> 1113
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1113

ccaattacac cacaagc 17

<210> 1114
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1114

cccaattaca ccacaag 17

<210> 1115
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1115

gatcccaatt acaccac 17

<210> 1116

<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1116

cgatcccaat tacacca 17

<210> 1117
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1117

gcgatcccaa ttacacc 17

<210> 1118
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1118

ggcgatccca attacac 17

<210> 1119
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1119

gggcgatccc aattaca 17

<210> 1120
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1120

tgggcgatcc caattac 17

<210> 1121

<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1121

ttgggcgatc ccaatta 17

<210> 1122
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1122

attgggcgat cccaatt 17

<210> 1123
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1123

tattgggcga tcccaat 17

<210> 1124
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1124

ttattgggcg atcccaa 17

<210> 1125
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1125

tttattgggc gatccca 17

<210> 1126

<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1126

gtttattggg cgatccc 17

<210> 1127
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1127

tgtttattgg gcgatcc 17

<210> 1128
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1128

atgtttattg ggcgatc 17

<210> 1129
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1129

aatgtttatt gggcgat 17

<210> 1130
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1130

gaatgtttat tgggcga 17

<210> 1131

<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1131

ggaatgttta ttgggcg 17

<210> 1132
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1132

aagggaatgt ttattgg 17

<210> 1133
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1133

caagggaatg tttattg 17

<210> 1134
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1134

ccaagggaat gtttatt 17

<210> 1135
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1135

tccaagggaa tgtttat 17

<210> 1136

<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1136

atccaaggga atgttta 17

<210> 1137
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1137

catccaaggg aatgttt 17

<210> 1138
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1138

acatccaagg gaatgtt 17

<210> 1139
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1139

tacatccaag ggaatgt 17

<210> 1140
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1140

ctacatccaa gggaatg 17

<210> 1141

<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1141

actacatcca agggaat 17

<210> 1142
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1142

gactacatcc aagggaa 17

<210> 1143
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1143

agactacatc caaggga 17

<210> 1144
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1144

cagactacat ccaaggg 17

<210> 1145
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1145

tcagactaca tccaagg 17

<210> 1146

<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1146

ctcagactac atccaag 17

<210> 1147
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1147

cctcagacta catccaa 17

<210> 1148
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1148

gcctcagact acatcca 17

<210> 1149
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1149

ggcctcagac tacatcc 17

<210> 1150
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1150

gggcctcaga ctacatc 17

<210> 1151

<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1151

gataacagat gagttaa 17

<210> 1152
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1152

ggataacaga tgagtta 17

<210> 1153
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1153

aggataacag atgagtt 17

<210> 1154
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1154

caggataaca gatgagt 17

<210> 1155
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1155

gcaggataac agatgag 17

<210> 1156

<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1156

agcaggataa cagatga 17

<210> 1157
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1157

tagcaggata acagatg 17

<210> 1158
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1158

ctagcaggat aacagat 17

<210> 1159
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1159

gctagcagga taacaga 17

<210> 1160
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1160

agctagcagg ataacag 17

<210> 1161

<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1161

cagctagcag gataaca 17

<210> 1162
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1162

acagctagca ggataac 17

<210> 1163
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1163

tacagctagc aggataa 17

<210> 1164
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1164

ctacagctag caggata 17

<210> 1165
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1165

tctacagcta gcaggat 17

<210> 1166

<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1166

ttctacagct agcagga 17

<210> 1167
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1167

tttctacagc tagcagg 17

<210> 1168
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1168

atttctacag ctagcag 17

<210> 1169
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1169

catttctaca gctagca 17

<210> 1170
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1170

atacatttct acagcta 17

<210> 1171

<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1171

gatacatttc tacagct 17

<210> 1172
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1172

gtgtttaatg tttatca 17

<210> 1173
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1173

agtgtttaat gtttatc 17

<210> 1174
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1174

cagtgtttaa tgtttat 17

<210> 1175
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1175

acagtgttta atgttta 17

<210> 1176

<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1176

tacagtgttt aatgttt 17

<210> 1177
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1177

ttacagtgtt taatgtt 17

<210> 1178
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1178

attacagtgt ttaatgt 17

<210> 1179
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1179

gattacagtg tttaatg 17

<210> 1180
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1180

agattacagt gtttaat 17

<210> 1181

<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1181

aagattacag tgtttaa 17

<210> 1182
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1182

taagattaca gtgttta 17

<210> 1183
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1183

ttaagattac agtgttt 17

<210> 1184
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1184

atcttccaag tgatcat 17

<210> 1185
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1185

aatcttccaa gtgatca 17

<210> 1186

<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1186

aaatcttcca agtgatc 17

<210> 1187
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1187

caaatcttcc aagtgat 17

<210> 1188
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1188

tacaaatctt ccaagtg 17

<210> 1189
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1189

atacaaatct tccaagt 17

<210> 1190
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1190

tatacaaatc ttccaag 17

<210> 1191

<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1191

ctatacaaat cttccaa 17

<210> 1192
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1192

actatacaaa tcttcca 17

<210> 1193
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1193

aactatacaa atcttcc 17

<210> 1194
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1194

aaactataca aatcttc 17

<210> 1195
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1195

ataaaactat acaaatc 17

<210> 1196

<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1196

gttttataaa actatac 17

<210> 1197
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1197

gagttttata aaactat 17

<210> 1198
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1198

attgaaacag acatttt 17

<210> 1199
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1199

cattgaaaca gacattt 17

<210> 1200
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1200

tcattgaaac agacatt 17

<210> 1201

<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1201

gtcattgaaa cagacat 17

<210> 1202
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1202

ggtcattgaa acagaca 17

<210> 1203
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1203

aggtcattga aacagac 17

<210> 1204
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1204

caggtcattg aaacaga **1**7

<210> 1205
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1205

acaggtcatt gaaacag 17

<210> 1206

<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1206

tacaggtcat tgaaaca 17

<210> 1207
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1207

atacaggtca ttgaaac 17

<210> 1208
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1208

aatacaggtc attgaaa 17

<210> 1209
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1209

aaatacaggt cattgaa 17

<210> 1210
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1210

aaaatacagg tcattga 17

<210> 1211

<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1211

caaaatacag gtcattg 17

<210> 1212
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1212

gcaaaataca ggtcatt 17

<210> 1213
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1213

ggcaaaatac aggtcat 17

<210> 1214
<211> 17
<212> **DNA**
<213> **Secuencia** artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> **1214**

tggcaaaata caggtca 17

<210> 1215
<211> 17
<212> **ADN**
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1215

ctggcaaaat acaggtc 17

<210> 1216

<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1216

tctggcaaaa tacaggt 17

<210> 1217
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1217

gtctggcaaa atacagg 17

<210> 1218
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1218

agtctggcaa aatacag 17

<210> 1219
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1219

aagtctggca aaataca 17

<210> 1220
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1220

taagtctggc aaaatac 17

<210> 1221

<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1221

ttaagtctgg caaaata 17

<210> 1222
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1222

aatacccatc tgtgatt 17

<210> 1223
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1223

taatacccat ctgtgat 17

<210> 1224
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1224

ttaataccca tctgtga 17

<210> 1225
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1225

tttaataccc atctgtg 17

<210> 1226

<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1226

gtttaatacc catctgt 17

<210> 1227
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1227

agtttaatac ccatctg 17

<210> 1228
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1228

aagtttaata cccatct 17

<210> 1229
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1229

caagtttaat acccatc 17

<210> 1230
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1230

acaagtttaa tacccat 17

<210> 1231

<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1231

gacaagttta ataccca 17

<210> 1232
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1232

tgacaagttt aataccc 17

<210> 1233
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1233

ctgacaagtt taatacc 17

<210> 1234
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1234

tctgacaagt ttaatac 17

<210> 1235
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1235

ttctgacaag tttaata 17

<210> 1236

<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1236

attctgacaa gtttaat 17

<210> 1237
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1237

aattctgaca agtttaa 17

<210> 1238
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1238

aaattctgac aagttta 17

<210> 1239
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1239

gaaattctga caagttt 17

<210> 1240
<211> 17
<212> **ADN**
<213> **Secuencia** artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> **1240**

agaaattctg acaagtt 17

<210> 1241

<211> 17
<212> **ADN**
<213> **Secuencia** artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> **1241**

aagaaattct gacaagt 17

<210> 1242
<211> 17
<212> **ADN**
<213> **Secuencia** artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1242

ttcacaggct tgaatga 17

<210> 1243
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1243

attcacaggc ttgaatg 17

<210> 1244
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1244

tattcacagg cttgaat 17

<210> 1245
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1245

ttattcacag gcttgaa 17

<210> 1246

<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1246

tttattcaca ggcttga 17

<210> 1247
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1247

ttttattcac aggcttg 17

<210> 1248
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1248

ttttattca caggctt 17

<210> 1249
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1249

gtttttattc acaggct 17

<210> 1250
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1250

ggtttttatt cacaggc 17

<210> 1251

<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1251

gggtttttat tcacagg 17

<210> 1252
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1252

agggttttta ttcacag 17

<210> 1253
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1253

cagggttttt attcaca 17

<210> 1254
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1254

acagggtttt tattcac 17

<210> 1255
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1255

tacagggttt ttattca 17

<210> 1256

<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1256

atacagggtt tttattc 17

<210> 1257
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1257

catacagggt ttttatt 17

<210> 1258
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1258

ccatacaggg tttttat 17

<210> 1259
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1259

gccatacagg gttttta 17

<210> 1260
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1260

tgccatacag ggttttt 17

<210> 1261

<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1261

gtgccataca gggtttt 17

<210> 1262
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1262

agtgccatac agggttt 17

<210> 1263
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1263

ttggattctt ttaatag 17

<210> 1264
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1264

ttttagtttg aatttgg 17

<210> 1265
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1265

ctcgcccact ctggccccaa 20

<210> 1266

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1266

gcctcgccca ctctggcccc 20

<210> 1267
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1267

gcgcctcgcc cactctggcc 20

<210> 1268
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1268

ccgcgcctcg cccactctgg 20

<210> 1269
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1269

ctccgcgcct cgcccactct 20

<210> 1270
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1270

acctccgcgc ctcgcccact 20

<210> 1271

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1271

agacctccgc gcctcgccca 20

<210> 1272
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1272

ccagacctcc gcgcctcgcc 20

<210> 1273
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1273

ggccagacct ccgcgcctcg 20

<210> 1274
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1274

tataggccag acctccgcgc 20

<210> 1275
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1275

tttataggcc agacctccgc 20

<210> 1276

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1276

gactacttta taggccagac 20

<210> 1277
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1277

gcgactactt tataggccag 20

<210> 1278
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1278

ctccgcgact actttatagg 20

<210> 1279
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1279

gtctccgcga ctactttata 20

<210> 1280
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1280

ccgtctccgc gactacttta 20

<210> 1281

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1281

ccccgtctcc gcgactactt 20

<210> 1282
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1282

caccccgtct ccgcgactac 20

<210> 1283
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1283

agcaccccgt ctccgcgact 20

<210> 1284
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1284

ccagcacccc gtctccgcga 20

<210> 1285
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1285

aaccagcacc ccgtctccgc 20

<210> 1286

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1286

caaaccagca ccccgtctcc 20

<210> 1287
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1287

cgcaaaccag caccccgtct 20

<210> 1288
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1288

acgacgcaaa ccagcacccc 20

<210> 1289
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1289

ctacgacgca aaccagcacc 20

<210> 1290
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1290

gactacgacg caaaccagca 20

<210> 1291

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1291

gagactacga cgcaaaccag 20

<210> 1292
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1292

aggagactac gacgcaaacc 20

<210> 1293
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1293

gcaggagact acgacgcaaa 20

<210> 1294
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1294

ctgcaggaga ctacgacgca 20

<210> 1295
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1295

cgctgcagga gactacgacg 20

<210> 1296

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1296

tgcaacggaa accccagacg 20

<210> 1297
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1297

actgcaacgg aaaccccaga 20

<210> 1298
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1298

gaggactgca acggaaaccc 20

<210> 1299
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1299

ccgaggactg caacggaaac 20

<210> 1300
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1300

ttccgaggac tgcaacggaa 20

<210> 1301

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1301

ctggttccga ggactgcaac 20

<210> 1302
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1302

ggtcctggtt ccgaggactg 20

<210> 1303
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1303

ccgaggtcct ggttccgagg 20

<210> 1304
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1304

cgccgaggtc ctggttccga 20

<210> 1305
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1305

cacgccgagg tcctggttcc 20

<210> 1306

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1306

gccacgccga ggtcctggtt 20

<210> 1307
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1307

ctaggccacg ccgaggtcct 20

<210> 1308
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1308

cgctaggcca cgccgaggtc 20

<210> 1309
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1309

ctcgctaggc cacgccgagg 20

<210> 1310
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1310

aactcgctag gccacgccga 20

<210> 1311

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1311

ataactcgct aggccacgcc 20

<210> 1312
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1312

ctataactcg ctaggccacg 20

<210> 1313
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1313

cgccataact cgctaggcca 20

<210> 1314
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1314

tgggccgtcg cccttcagca 20

<210> 1315
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1315

actgggccgt cgcccttcag 20

<210> 1316

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1316

gcactgggcc gtcgcccttc 20

<210> 1317
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1317

ctgcactggg ccgtcgccct 20

<210> 1318
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1318

tgccctgcac tgggccgtcg 20

<210> 1319
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1319

gatgccctgc actgggccgt 20

<210> 1320
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1320

atgatgccct gcactgggcc 20

<210> 1321

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1321

attgatgatg ccctgcactg 20

<210> 1322
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1322

aaattgatga tgccctgcac 20

<210> 1323
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1323

cgaaattgat gatgccctgc 20

<210> 1324
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1324

ctcgaaattg atgatgccct 20

<210> 1325
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1325

tgctcgaaat tgatgatgcc 20

<210> 1326

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1326

tctgctcgaa attgatgatg 20

<210> 1327
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1327

cttctgctcg aaattgatga 20

<210> 1328
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1328

tttaatgctt ccccacacct 20

<210> 1329
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1329

cctttaatgc ttccccacac 20

<210> 1330
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1330

gtcctttaat gcttccccac 20

<210> 1331

<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1331

cccttcagca cgcacac 17

<210> 1332
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1332

gcccttcagc acgcaca 17

<210> 1333
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1333

cgcccttcag cacgcac 17

<210> 1334
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1334

caccacaagc caaacga 17

<210> 1335
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1335

acaccacaag ccaaacg 17

<210> 1336

<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1336

tacaccacaa gccaaac 17

<210> 1337
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1337

ttacaccaca agccaaa 17

<210> 1338
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1338

attacaccac aagccaa 17

<210> 1339
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1339

aacagatgag ttaaggg 17

<210> 1340
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1340

taacagatga gttaagg 17

<210> 1341

<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1341

ataacagatg agttaag 17

<210> 1342
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1342

ggatacattt ctacagc 17

<210> 1343
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1343

aggatacatt tctacag 17

<210> 1344
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1344

caggatacat ttctaca 17

<210> 1345
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1345

ttatcaggat acatttc 17

<210> 1346

<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1346

gtttatcagg atacatt 17

<210> 1347
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1347

tgtttatcag gatacat 17

<210> 1348
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1348

atgtttatca ggataca 17

<210> 1349
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1349

aatgtttatc aggatac 17

<210> 1350
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1350

taatgtttat caggata 17

<210> 1351

<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1351

ttaatgttta tcaggat 17

<210> 1352
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1352

gtttaatgtt tatcagg 17

<210> 1353
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1353

cttttaagat tacagtg 17

<210> 1354
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1354

cacttttaag attacag 17

<210> 1355
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1355

tcacacaatt acacttt 17

<210> 1356

<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1356

gtcacacaat tacactt 17

<210> 1357
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1357

aagtcacaca attacac 17

<210> 1358
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1358

aggtacttta aagcaac 17

<210> 1359
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1359

acaggtactt taaagca 17

<210> 1360
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1360

tacaggtact ttaaagc 17

<210> 1361

<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1361

ctacaggtac tttaaag 17

<210> 1362
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1362

cactacaggt actttaa 17

<210> 1363
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1363

tcactacagg tacttta 17

<210> 1364
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1364

ctcactacag gtacttt 17

<210> 1365
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1365

tctcactaca ggtactt 17

<210> 1366

<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1366

ttctcactac aggtact 17

<210> 1367
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1367

tttctcacta caggtac 17

<210> 1368
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1368

gtttctcact acaggta 17

<210> 1369
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1369

agtttctcac tacaggt 17

<210> 1370
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1370

cagtttctca ctacagg 17

<210> 1371

<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1371

tcagtttctc actacag 17

<210> 1372
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1372

atcagtttct cactaca 17

<210> 1373
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1373

aatcagtttc tcactac 17

<210> 1374
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1374

gatcataaat cagtttc 17

<210> 1375
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1375

tgatcataaa tcagttt 17

<210> 1376

<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1376

gtgatcataa atcagtt 17

<210> 1377
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1377

agtgatcata aatcagt 17

<210> 1378
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1378

caagtgatca taaatca 17

<210> 1379
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1379

ccaagtgatc ataaatc 17

<210> 1380
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1380

tccaagtgat cataaat 17

<210> 1381

<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1381

cttccaagtg atcataa 17

<210> 1382
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1382

tcttccaagt gatcata 17

<210> 1383
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1383

agacatttta actgagt 17

<210> 1384
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1384

gatttaagtc tggcaaa 17

<210> 1385
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1385

tgatttaagt ctggcaa 17

<210> 1386

<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1386

gtgatttaag tctggca 17

<210> 1387
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1387

tgtgatttaa gtctggc 17

<210> 1388
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1388

ctgtgattta agtctgg 17

<210> 1389
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1389

tctgtgattt aagtctg 17

<210> 1390
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1390

atctgtgatt taagtct 17

<210> 1391

<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1391

catctgtgat ttaagtc 17

<210> 1392
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1392

ccatctgtga tttaagt 17

<210> 1393
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1393

cccatctgtg atttaag 17

<210> 1394
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1394

acccatctgt gatttaa 17

<210> 1395
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1395

tacccatctg tgattta 17

<210> 1396

<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1396

gcttgaatga caaagaa 17

<210> 1397
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1397

ggcttgaatg acaaaga 17

<210> 1398
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1398

cacaggcttg aatgaca 17

<210> 1399
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1399

tcacaggctt gaatgac 17

<210> 1400
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1400

aagtgccata cagggtt 17

<210> 1401

<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1401

taagtgccat acagggt 17

<210> 1402
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1402

ataagtgcca tacaggg 17

<210> 1403
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1403

aataagtgcc atacagg 17

<210> 1404
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1404

taataagtgc catacag 17

<210> 1405
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1405

ataataagtg ccataca 17

<210> 1406

<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1406

cataataagt gccatac 17

<210> 1407
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1407

tcataataag tgccata 17

<210> 1408
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1408

ctcataataa gtgccat 17

<210> 1409
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1409

cctcataata agtgcca 17

<210> 1410
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1410

gcctcataat aagtgcc 17

<210> 1411

<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1411

agcctcataa taagtgc 17

<210> 1412
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1412

tagcctcata ataagtg 17

<210> 1413
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1413

atagcctcat aataagt 17

<210> 1414
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1414

aatagcctca taataag 17

<210> 1415
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1415

cttttaatag cctcata 17

<210> 1416

<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1416

tcttttaata gcctcat 17

<210> 1417
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1417

ggattctttt aatagcc 17

<210> 1418
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1418

ttagtttgaa tttggat 17

<210> 1419
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1419

gtcgcccttc agcacgca 18

<210> 1420
<211> 16
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1420

cccacacctt cactgg 16

<210> 1421

<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1421

ttccccacac cttcactg 18

<210> 1422
<211> 16
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1422

ccccacacct tcactg 16

<210> 1423
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1423

cttccccaca ccttcact 18

<210> 1424
<211> 16
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1424

tccccacacc ttcact 16

<210> 1425
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1425

gcttccccac accttcac 18

<210> 1426

<211> 16
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1426

ttccccacac cttcac 16

<210> 1427
<211> 16
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1427

cttccccaca ccttca 16

<210> 1428
<211> 19
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1428

aggatacatt tctacagct 19

<210> 1429
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1429

atacatttct acagctag 18

<210> 1430
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1430

gatacatttc tacagcta 18

<210> 1431

<211> 16
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1431

tacatttcta cagcta 16

<210> 1432
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1432

ggatacattt ctacagct 18

<210> 1433
<211> 16
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1433

atacatttct acagct 16

<210> 1434
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1434

aggatacatt tctacagc 18

<210> 1435
<211> 16
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1435

gatacatttc tacagc 16

<210> 1436

<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1436

caggatacat ttctacag 18

<210> 1437
<211> 16
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1437

atgtttatca ggatac 16

<210> 1438
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1438

ttaatgttta tcaggata 18

<210> 1439
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1439

tttaatgttt atcaggat 18

<210> 1440
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1440

gtttaatgtt tatcagga 18

<210> 1441

<211> 16
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1441

ttaatgttta tcagga 16

<210> 1442
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1442

tgtttaatgt ttatcagg 18

<210> 1443
<211> 16
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1443

tttaatgttt atcagg 16

<210> 1444
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1444

gtgtttaatg tttatcag 18

<210> 1445
<211> 16
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1445

gtttaatgtt tatcag 16

<210> 1446

<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1446

agtgtttaat gtttatca 18

<210> 1447
<211> 16
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1447

tgtttaatgt ttatca 16

<210> 1448
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1448

cagtgtttaa tgtttatc 18

<210> 1449
<211> 16
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1449

gtgtttaatg tttatc 16

<210> 1450
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1450

acagtgttta atgtttat 18

<210> 1451

<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1451

tacagtgttt aatgttta 18

<210> 1452
<211> 16
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1452

cagtgtttaa tgttta 16

<210> 1453
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1453

ttacagtgtt taatgttt 18

<210> 1454
<211> 16
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1454

acagtgttta atgttt 16

<210> 1455
<211> 16
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1455

ggatacattt ctacag 16

<210> 1456

<211> 16
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1456

taatgtttat caggat 16

<210> 1457
<211> 16
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1457

agtgtttaat gtttat 16

<210> 1458
<211> 16
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1458

catttctaca gctagc 16

<210> 1459
<211> 16
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1459

acatttctac agctag 16

<210> 1460
<211> 16
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1460

aatgtttatc aggata 16

<210> 1461

<211> 19
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 1461

caggatacat ttctacagc 19

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto antisentido según la siguiente fórmula:
mCes Aeo Ges Geo Aes Tds Ads mCds Ads Tds Tds Tds mCds Tds Ads mCeo Aes Geo mCes Te (secuencia de nucleobases de la SEQ ID NO:725) donde,

A = una adenina,
mC = una 5-metilcitosina,
G = una guanina,
T = una timina,
e = un azúcar modificado con 2'-O-metoxietilrribosa,
d = un azúcar 2'-desoxirribosa,
s = un enlace internucleosídico fosforotioato y
o = un enlace internucleosídico fosfodiéster;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto antisentido de la reivindicación 1.

3. La sal farmacéuticamente aceptable del compuesto antisentido de la reivindicación 1.

4. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto antisentido o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la reivindicación 1, el compuesto antisentido de la reivindicación 2 o la sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 3, y al menos uno de un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

5. La composición farmacéutica de la reivindicación 4, donde el diluyente farmacéuticamente aceptable es solución salina amortiguada con fosfato.

6. El compuesto antisentido o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la reivindicación 1, el compuesto antisentido de la reivindicación 2, la sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 3, o la composición farmacéutica de la reivindicación 4 o 5, para su uso en terapia en un sujeto humano.

7. El compuesto antisentido o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la reivindicación 1, el compuesto antisentido de la reivindicación 2, la sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 3, o la composición farmacéutica de la reivindicación 4 o 5, para su uso en el tratamiento de una enfermedad asociada a SOD-1.

8. El compuesto antisentido o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la reivindicación 1, el compuesto antisentido de la reivindicación 2, la sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 3, o la composición farmacéutica de la reivindicación 4 o 5, para su uso en la prevención de una enfermedad asociada a SOD-1.

9. El compuesto antisentido, la sal farmacéuticamente aceptable, o la composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 7 u 8, donde la enfermedad asociada a SOD-1 es un trastorno neurodegenerativo.

10. El compuesto antisentido, la sal farmacéuticamente aceptable, o la composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 7 u 8, donde la enfermedad asociada a SOD-1 es la esclerosis lateral amiotrópica.